

Aus der Abteilung für klinische Immunologie
des Universitätskrankenhauses
Erlangen-Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. F. Scheiffarth

Defektdysproteinämien

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Regina Kumfert
aus Kaunas/Litauen

1970 # 495

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548820_0029

Aus der Abteilung für klinische Immunologie
des Universitätskrankenhauses
Erlangen-Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. F. Scheiffarth

Defektdysproteinämien

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Regina Kumpfert
aus Kaunas/Litauen

Gedruckt mit Erlaubnis der medizinischen Fakultät
der Universität zu Erlangen-Nürnberg



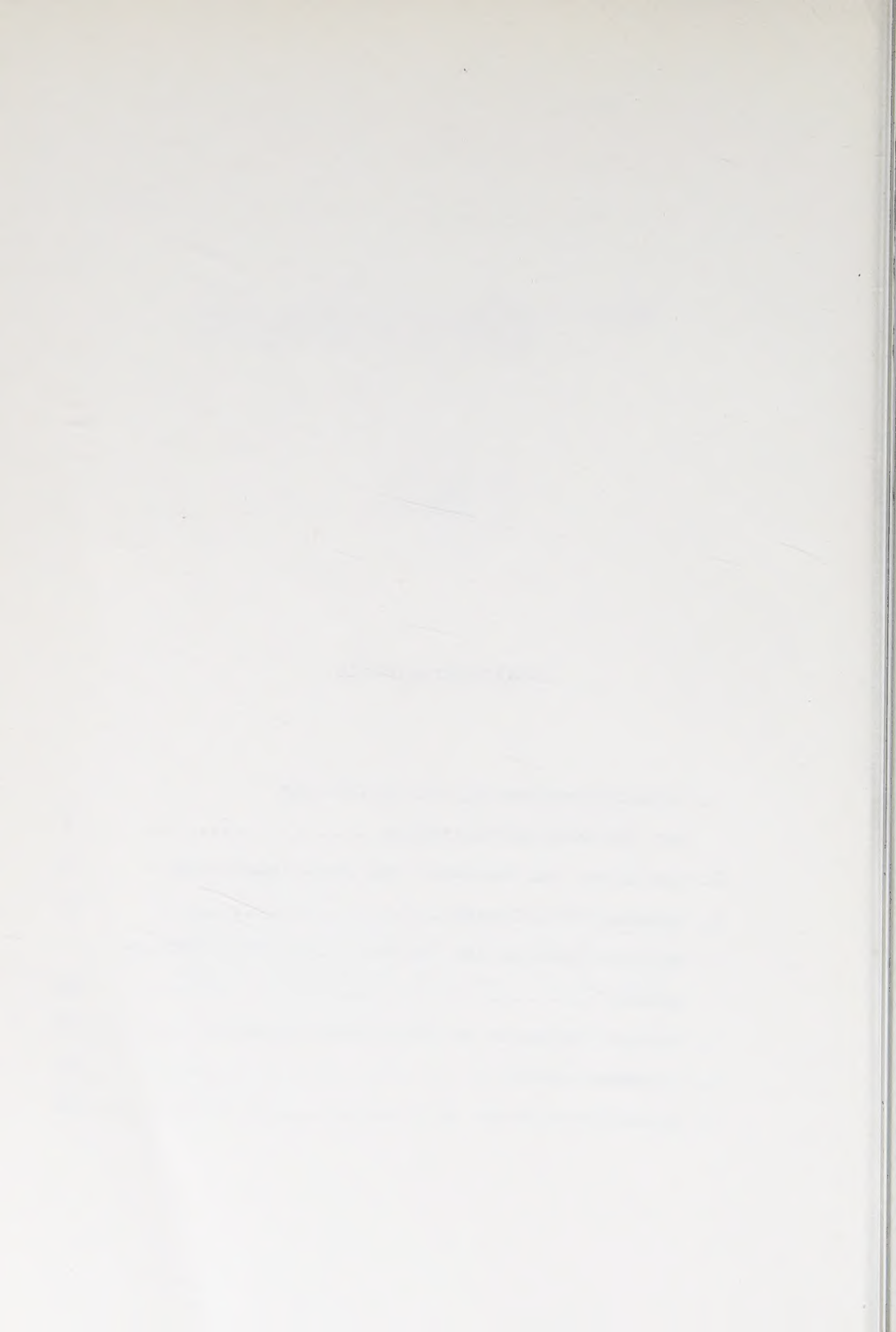
Dekan: Prof. Dr. Schiefer

Referent: Prof. Dr. F. Scheiffarth

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 9. 1970

Inhaltsverzeichnis

1. Begriffsbestimmung und Einteilung der Defektdysproteinämien	1
2. Techniken zum Nachweis von Proteindefekten .	3
3. Agammaglobulinämien	13
4. Weitere herkömmlich bekannte Defektdysprotein- aemien	26
5. Weniger bekannte Defektdysproteinaemien	32
6. Zusammenfassung	34
7. Literaturnachweis	1 - 68



Defektdysproteinämien

1) Begriffsbestimmung und Einteilung der Defektdysproteinämien.

1) Begriffsbestimmung

Unter einer Defektdysproteinämie versteht man eine Verschiebung der Serum - bzw. Plasmaproteinrelation infolge extremer Verminderung oder Fehlens eines oder mehrerer Konstituenten. Die Dysproteinämie wird gewissermaßen durch den Defekt bedingt.

Ein Serum - bzw. Plasmaproteindeфекt kann hereditär, d.h. angeboren und familiär gehäuft oder erworben vorkommen. Die erworbenen Defektdysproteinämien sind im allgemeinen durch Verdrängung, Insuffizienz - oder Mutation der jeweiligen Zellen, die ein bestimmtes defektgewordenes Protein bilden oder aber durch Verbrauch, Degradation oder Verlust der von solchen Zellen gebildeten Proteine selbst verursacht. Für die zelluläre Verdrängung sind als Beispiele maligne Prozesse mit Durchsetzung des Knochenmarks und der immunologisch aktiven Zentren zu nennen, ferner alle jene Systemerkrankungen, die durch eine Entartung der immunologisch kompetenten Zellen selbst oder wenigstens einer dieser Zellgruppen, in Gang gekommen sind. Für einen erhöhten Verbrauch oder Verlust eines peripher nachweisbaren Plasmaprotein mit sekundärem Mangel sind als Beispiele eine Form der Afibrinogenämie, im Rahmen schwerer Entzündungsprozesse, eine Form der Agammaglobulinämie nach gehäuften Infekten als auch die extreme Hypalbuminämie etwa bei Nephrose oder Proteinmangelzuständen bei Enteropathien, zu nennen.

2) Einteilung der Defektdysproteinämien

Abgesehen von der bereits erwähnten Einteilung in angeborene und erworbene Formen von Defektdysproteinämien soll im folgenden eine Einteilung gebracht werden, die alle bis heute bekannt gewordenen Formen eines Protein-

defektes wiedergeben. Die Einteilung wird nach Art und Häufigkeit des Proteindefektes getroffen:

a) Agammaglobulinämien

Zum Begriff der "Agammaglobulinämie" wäre zu sagen, daß "gamma" sich auf das Fehlen von Gammaglobulinen, -"ämie" sich auf die Tatsache bezieht, daß der Defekt "im Blut" nachweisbar wird. Bekanntlich werden - "ämien" im allgemeinen im Zusammenhang mit der Vermehrung eines Blutfaktors als Wort gebildet. Wenn es hier auch im Zusammenhang mit Defekten von Blutfaktoren gewählt wird, dann muß es, ähnlich wie bei "Anämien" in dem oben dargelegten Sinne verstanden werden.

Totale Agammaglobulinämie

Man versteht darunter den Zustand, daß sämtliche bis heute bekannten Immunglobuline, also IgG, IgA, IgM, IgD und IgE, nicht nachweisbar sind.

Man findet diese Formen im allgemeinen bei der angeborenen Agammaglobulinämie sowie bei Systemerkrankungen vom Typ der Hepato-lieno-myelosklerose.

Partielle Agammaglobulinämie

Isolierter IgA - Defekt

Diese Situation findet sich vielfach beim sinubronchialen Syndrom des Kindes- und Erwachsenenalters, sowie bei Erkrankungen des Verdauungstraktes.

Isolierter IgM - Defekt

Ein isolierter IgM - Defekt ist häufig vergesellschaftet mit einer extremen Verminderung oder mit dem völligen Fehlen von Lymphozyten.

Von isolierten IgD oder IgE - Defekten sind noch keine Mitteilungen bekannt geworden. Das ist zum Teil damit zu begründen, daß IgD und IgE in so geringer Konzentration im menschlichen Serum vorkommen, daß der Nachweis selbst in einem Normalserum nur selten gelingt. Für IgE kommt

hinzu, daß derzeit für routinemäßige Untersuchungen noch keine üblichen spezifischen Antisera zur Verfügung stehen.

Kombinationsformen eines gleichzeitigen Defektes von zwei oder mehreren verschiedenen Immunglobulinen bei noch ausreichendem Nachweis einer verbliebenen Immunglobulinklasse.

Auf andere Einteilungen der Agammaglobulinämien wird im später näher ausgeführten Abschnitt über Agammaglobulinämien eingegangen werden.

Isolierte, intramolekulare Polypeptidketten - Defekte

H - chain - Defekt

Gm - Defekt

z.B. Bence-Jones Paraproteinämie

L - chain - Defekt

inV - Defekt.

z.B. H - Kettenkrankheit

b) Weitere herkömmlich bekannte Defektdysproteinämien

Analbuminämie

Afibrinogenämie

Atransferrinämie

Coeruloplasminmangel

Ahaptoglobulinämie

Serumkomplementmangel

c) Weniger bekannte Defektdysproteinämien

Alpha - 1 - Antitrypsinmangel

Ahämoexinämie

Lipoproteinmangel

I) Nachweismethoden zur Aufklärung von Defektdysproteinämien

1) Serumproteindifferenzierung mit einfacher Elektrophoresetechnik:

Papierelektrophorese

Celluloseacetatfolien - Elektrophorese (CAF)

Stärkegelelektrophorese

Polyacrylamidgel - Elektrophorese (PAA)

Die vorgenannten Elektrophoresetechniken können in vielen

Fällen einen Hinweis geben auf die Verminderung oder das Fehlen von Serumproteinen. Sie sind jedoch nicht geeignet, wenn man von der Stärkegel - und von der PAA - Elektrophorese absieht, einen partiellen Proteindekt aufzudecken. Die Stärkegel - und PAA Elektrophorese sind jedoch wegen ihres großen technischen Aufwandes als Routinemethoden für klinische Fragestellungen u. E. nicht genügend geeignet.

Dagegen haben sich für solche Differenzierungen bzw. für die Auffindung eines isolierten Plasmaglobulindektes immunchemische Methoden im hohen Maße bewährt.

2) Immunchemische Techniken zur Auffindung von Plasmaproteindefekten

Dank der von der Industrie darstellbaren hochgereinigten Einzelfractionen des menschlichen Plasmas und der Herstellbarkeit spezifischer Plasmaproteinantisera gelingt es heute ohne weiteres unter Zuhilfenahme immunchemischer Techniken einen partiellen oder totalen Defekt eines Plasmaproteins aufzuklären. Als Methoden für das klinische Routine-laboratorium eignen sich hierzu folgende:

- a) Die zweidimensionale Immuno-Doppeldiffusion im Agargel nach OUCHTERLONY mit üblicher Anordnung oder Rosetten-Anordnung für orientierende semiquantitative Bestimmung.

Im Prinzip handelt es sich hier um die von verschiedenen Positionen aus in verschiedener Richtung bzw. konzentrisch erfolgende Diffusion von Antigen- und Antikörper-Lösung in neutrales⁺ festes Medium, wobei an den Berührungsstellen von Antigen und Antikörper ein spezifisches, unlösliches Immunpräzipitat entsteht.

Für die Praxis hat sich folgende Technik als geeignet erwiesen:

⁺) gemeint ist hier ein immunologisch "neutrales", d.h. weder mit Immuneserum noch mit Antigen gemischtes Medium.

Material und Reagenzien:

1. Objektträger
2. Agar-Agar (gepuffert, 1 bis 1,2%iger Agar)
3. Phosphat-Puffer pH 7,1 (0,15 m):

Lösung I : 26,70g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$
ad 1 000 ml Aqua dest.

Lösung II : 20,41g KH_2PO_4
ad 1 000 ml Aqua dest.

67 ml der Lösung I werden ad 100 ml mit Lösung II
gemischt.

4. Antigen-Lösung: z. B. Patientenserum

Antikörper-Lösung: z. B. spezifisches monovalentes Anti-
serum gegen α_2 -Makroglobulin

Wenn das Präparat im Original aufbewahrt werden soll, so ist
Trocknen des Agars und Färben der Präzipitationslinien mit
einem Proteinfarbstoff erforderlich. Hierzu sind folgende
Reagenzien vorzubereiten:

5. Filtrierpapier
6. Färbelösung und Entfärber:

0,5 g Amidoschwarz 10 B werden in 100 ml einer Lö-
sung aus 9 Teilen Methanol und 1 Teil Eisessig ge-
löst.

Der Entfärber besteht lediglich in dem Gemisch aus
9 Teilen Methanol und 1 Teil Eisessig.

Laborgeräte und Apparate:

1. Feuchte Kammer
2. Trockenschrank
3. Photokopier- oder Photographier-Einrichtung

Arbeitsgänge:

1. Aufbereiten des gepufferten Agars

100 ml obigen Puffers (pH 7,1; 0,15 m) werden mit 300 ml
Aqua dest. und Zusatz eines Konservierungsmittels (z. B.
4 o/ooiges Merfen) gemischt. In einen Weithals-Erlen-
meyerkolben werden 1g bis 1,2g Agarpulvers eingewogen

und mit 100 ml der mit Aqua dest. gemischten Pufferlösung versetzt, auf Asbest über der Bunsenflamme auf 100°C erhitzt, bis eine klare, zumeist leicht gelblich gefärbte Lösung gebildet ist. Diese wird durch einen Nylonfilter genutscht und unverzüglich zum Gießen der Objektträger verwendet.

2. Gießen der Agarschicht und Ansetzen der für den Analysensatz vorgesehenen Lösungen

Die Objektträger werden fett- und staubfrei auf einer exakt waagerechten Unterlage - am besten mit schwarzem Anstrich - so vorbereitet, daß sie völlig frei aufliegen, d. h. nicht aneinander stoßen. Sie werden sodann mit 2,5 ml der aufbereiteten, heißen Agarlösung beschickt. Nach dem Erstarren des gepufferten Agarmediums werden im Abstand von je 7 mm (Mittelpunkt zu Mittelpunkt) runde Aussparungen mit einem Durchmesser von 3 mm gestanzt^{+) und mit einer Nadel oder Kanüle herausgehoben. Die Versuchsanordnung für die Aufnahme von Antigen- und Antikörper-Lösung kann dabei beliebig gewählt werden. Für die semiquantitative Beurteilung von Antigenen eignet sich die Rosettenanordnung.}

3. Ausbildung der Präzipitate

Nach Einfüllen von Antigen- und Antikörper-Lösung (randvoll) werden die Objektträger in eine feuchte Kammer eingebracht. Es ist dabei zu beachten, daß die Lösungen vor dem Bewegen in den Agar eingedrungen sein sollen, und weiterhin, daß auch die feuchte Kammer waagerecht stehen muß. Das einfachste Prinzip der feuchten Kammer ist die Petrischale (bedeckt), in der grundsätzlich der Vorgang der zweidimensionalen Immuno-Doppeldiffusion vor sich gehen kann, wenn man nicht die Objektträger-Anordnung vorzieht.

^{+) Hierzu kann z. B. der Schaft einer Kugelschreibermine verwendet werden.}

Die Ausbildung der Präzipitationslinien kann beschleunigt werden, wenn man die feuchte Kammer bei einer Temperatur von 37°C hält. Sie ist dann im allgemeinen nach 12 Std. abgeschlossen.

Bei Raumtemperatur ist eine Zeitdauer von 24 Std. zu veranschlagen, um ein optimales Präzipitationsergebnis zu erhalten.

4. Dokumentation

Im allgemeinen genügt die Feststellung einer Beobachtung, d. h. der Zahl, Intensität und Form bzw. Position der ausgebildeten Präzipitationslinien. Das Ergebnis kann aber ohne weiteres im Kontaktverfahren durch Unterlegen eines unbelichteten Photopapiers (Schichtseite unter die Glasseite des mit Agar beschickten Objektträgers), Belichten und Entwickeln festgehalten werden. Das gleiche ist möglich durch Photographie der Präzipitationslinien im Agargel im durchscheinenden Licht gegen schwarzen Untergrund unter Ausnutzung des Tyndall-Effekts. Schließlich können die Objektträger gefärbt und als solche in einem Präparatekasten aufbewahrt werden.

5. Färben mit Amidoschwarz 10 B

Dem Färbevorgang geht das Wässern in physiol. NaCl bzw. 1%iger NaCl-Lösung voraus sowie das Trocknen der Agarschicht unter Filtrierpapier bei 37 bis 40°C . Danach Lösen des Filtrierpapiers vom Agarfilm, der nunmehr mit dem Objektträger-Glas fest verhaftet ist. Der Färbe- und Entfärbevorgang ist denkbar einfach:

5 bis 10 min Färben in oben angegebener Färbelösung.
Entfärben, d. h. Herauslösen der überschüssigen Färbelösung aus dem Agargrund, durch mehrmaliges Einlegen der Objektträger in frischen Entfärber, jeweils etwa 10 min.
Trocknen bei Raumtemperatur.

b) Immunoelektrophorese nach GRABAR und WILLIAMS

unter Verwendung monovalenter und polyvalenter Antiseren.

Im Prinzip handelt es sich bei der Immunelektrophorese um die Kombination von Elektrophorese eines Proteingemisches oder isolierter Proteinfractionen in einem gepufferten Agargel und immunologische Reaktion der getrennten Komponenten mit einem spezifischen Immenserum. Durch zweidimensionale Immunodiffusion entstehen an den Berührungsstellen von Antigen und spezifischem Antikörper unlösliche Präzipitationslinien als Ausdruck der stattgehabten Antigen-Antikörper-Reaktion.

Für die Praxis hat sich die von SCHEIDEGGER modifizierte Objektträgermethode als geeignet erwiesen:

Material und Reagenzien

1. Objektträger, fett- und staubfrei
2. Agar-Agar (Reinagar)
3. Natriumacetat-Puffer (MICHAELIS-Puffer) pH 8,6 Ionenstärke
u = 0,05

Natrium-diäthylbarbituricum	29,43g
Natriumacetat-trihydrat	19,43g
n/10 HCL	180ml
Aqua dest. ad	3 000ml

Dieser Puffer wird im Verhältnis 1 : 2 mit Aqua dest. verdünnt.

4. Konservierungsmittel, z. B. Merfen 4%_{ig}, Cialit.
5. Antigen-Lösung: z. B. Patientenserum
Antikörper-Lösung: z. B. polyvalentes oder/und monovalentes Antiserum

Wenn das Präparat im Original aufbewahrt werden soll, so kann wie bei den Präparaten der zweidimensionalen Immuno-Doppeldiffusionstechnik nach Entfernen des nicht präzipitierten Immenserums durch Wässern der Objektträger mit dem Präzipitationsergebnis getrocknet, gefärbt und als solcher in einem Präparatekasten aufbewahrt werden.

Apparative Einrichtungen und andere Laborgeräte

1. Elektrophoresekammer
2. Spannungsspeisegerät (für 100 bis 300 V Gleichspannung)
3. Feuchte Kammer
4. Trockenschrank
5. Photokopier - oder Photographiereinrichtung

Arbeitsgänge:

1. Aufbereiten des gepufferten Agars

Die Aufbereitung des Agars geschieht wie vorher bei der OUCHTERLONY-Technik beschrieben, nur mit dem Unterschied, daß für die Immunelektrophorese eine 1,5%ige Agarlösung hergestellt wird.

2. Gießen der Agarschicht und Vorbereiten des Agars für die Aufnahme der Antigen-Lösung

Das Gießen der Agarschicht erfolgt wieder wie vorher bereits beschrieben. Nach dem Erstarren des Agars wird nun in Längsrichtung des Objektträgers, mittelständig ein schmaler Antiserumkanal mit den Abmessungen 45 mm x 1 mm gestanzt; in jeweils einer Entfernung von 3 mm von diesem Antiserumkanal werden darüber hinaus kleine runde Aussparungen mit einem Durchmesser von ca 1 mm, und zwar in der Mitte des Objektträgers, gestanzt und mit einer Nadel ausgehoben. Der Antiserumkanal sollte vorerst nur vorgestanzt, aber noch nicht ausgehoben werden. Die Versuchsanordnung kann dahingehend variiert werden, daß auf einem Objektträger randständig zwei Antiserumkanäle für die Aufnahme verschiedener Antiseren vorgestanzt werden und zwischen beiden nur eine Auftragestelle für ein Antigen ausgehoben wird.

3. Antigenauftragung und Elektrophorese

Die so vorbereiteten Agarplättchen werden nunmehr auf die Brücke einer Elektrophoresekammer aufgelegt, randvoll mit der zu untersuchenden Serumprobe an der Stelle der Antigenauftragung beschickt, an beiden Enden

durch Filtrierpapier mit den Puffertrögen (gleicher Puffer wie Agarpuffer) der Elektrophoresekammer verbunden und mit einer Spannung von 200 V - an den Kammerelektroden - versehen; dabei ergeben sich ca. 7 V/cm Agarstrecke.

Die Elektrophoresedauer ist abhängig von der Zahl der in einem Analysensatz angesetzten Proben. Bei 20 Analysen beträgt sie ca. 1 Std. 45 min.

4. Beschicken der Objektträger mit dem Antiserum

Nach Abschluß der Elektrophorese (Albumin-"Knopf" soll ca. 2,2 cm von der Auftragestelle entfernt liegen) werden die Papierenden abgelöst und die Objektträger entweder in der Elektrophoresekammer selbst - als feuchte Kammer - weiter behandelt oder in eine feuchte Kammer gebracht. Es werden sodann die vorgestanzten Längskanäle für die Aufnahme des Antiserums mit einer Nadel oder Kanüle ausgehoben und randvoll mit dem vorgesehenen polyvalenten oder monovalenten Antiserum beschickt.

5. Ausbildung der Präzipitate

Die zu erwartenden Präzipitationslinien sind bei dieser Versuchsanordnung der Objektträger-Immunoelktrophorese im allgemeinen nach 12 Std. optimal ausgebildet.

6. Die Dokumentation und weitere Behandlung der Präparate

kann von hier an in gleicher Weise erfolgen wie vorher bei der zweidimensionalen Immunodiffusions-Technik beschrieben.

c) Quantitativer immunchemischer Nachweis isolierter Plasmaproteine

Die einfache radiale Immunodiffusion zur exakten quantitativen Bestimmung von Proteinkonzentrationen.

Im Prinzip handelt es sich um die zweidimensionale Immunodirfusion eines in Lösung vorliegenden Antigens

in ein mit spezifischem Immuneserum gemischtes Agargel. Der Durchmesser bzw. das Quadrat des Durchmessers ist dabei proportional der Konzentration des untersuchten Antigens.

Für die Praxis kommen nach unseren Erfahrungen nur handelsübliche, antiserumhaltige Agarplatten in Frage, die, unter Einbeziehung entsprechender Kontrollseren, einwandfreie Werte liefern.

Material und Reagenzien

1. Immuneserumhaltige Agarplatten in feuchter Kammer
2. Geeichte Mikropipette
3. Meßlupe
4. Antigen-Lösung: z. B. Patientenserum
5. Kontrollserum mit bestimmtem Gehalt einer Serum-eiweißfraktion, die auch im Patientenserum untersucht werden soll.

Arbeitsgänge:

1. Auftragen verschiedener Verdünnungen des Kontrollserums mit Mikropipette (0,2 ul pro Aussparung). Desgleichen Beschicken mehrerer Aussparungen mit verschiedenen Verdünnungen des zu untersuchenden Serums.
2. Präzipitation
Agarplatte mit aufgetragenen Antigen-Lösungen in feuchte Kammer bringen oder mit Verschuß versehen und auf waagrechter Unterlage 2 bis 3 Tage für den Diffusions- und Präzipitationsvorgang belassen. Es bilden sich radial um die Auftragstelle scharf begrenzte Präzipitationszonen aus.
3. Auswertung
Zunächst empfiehlt es sich, mit den Präzipitaten des Kontrollserums eine Bezugskurve aufzustellen. Es darf dabei angenommen werden, daß die Fläche eines Immunpräzipitats innerhalb eines bestimmten Bereichs der

Antigen-Menge proportional ist.

Man trägt in einem Koordinatenkreuz auf der Ordinate das Quadrat der jeweiligen Durchmesser (mit einer Meßlupe ermittelt) auf, auf der Abszisse die Antigenkonzentration, entweder in mg% oder in Verdünnungsstufen ausgedrückt, auf. Aus den verschiedenen Verdünnungen des Kontrollserums ergibt sich eine Bezugskurve oder -gerade. Man ermittelt nunmehr die Quadrate der Durchmesser der Patientenserum, bzw. deren Verdünnungsstufen und greift auf der Bezugskurve die entsprechenden Konzentrationen ab. Bei der Angabe in mg% muß in jedem Einzelfall die Ausgangsverdünnung mitberücksichtigt werden.

Das Verfahren der immunochemischen quantitativen Serumproteinbestimmung eignet sich vor allem zur Bestimmung von Einzelprotein. Das gilt u. a. auch für die in der klinischen Medizin wichtig gewordenen alpha-Globulin-Fractionen.

3. Andere, vor allem biologische Nachweisreaktionen zur Auffindung von Defektdysproteinämien.

Hierher gehören alle Reaktionen, die für die entsprechenden vermißten Proteine charakteristisch wären. Es versteht sich von selbst, daß es nicht sinnvoll ist, alle diese Reaktionen in ihren technischen Details in diesem Rahmen wiederzugeben. Es sei statt dessen in folgender Tabelle eine Übersicht über die wichtigsten Nachweisreaktionen aufgeführt unter Angabe einer zuverlässigen Literaturstelle für die praktische Ausführung einer entsprechenden Technik. Nach Barandun eignen sich folgende Impfstoffe zum Nachweis der Antikörperbildungsfähigkeit:

Diphtherie und Tetanusantoxin

Impfstoffe aus abgetöteten Keimen,
wie H.pertussis, Typhus und Paratyphus-A und
B-Bazillen, Choleravibrionen

Plasma Proteine	IE-Elphor		Quantitative immun- chemische Bestimmung	Immunol. Bedeutg.	Deutliche Faktoren, Farb- und enzymatische Reaktionen
	poly valent	mono spezifisch			
γ gG	+	+	+	AK	Gm - γ uV
γ gA	+	+	+	AK	γ uV
γ gM	+	+	+	AK	γ uV
A1b	+	+	+	—	—
α_1 AT α	+	+	+	—	Trypsin Bindung
α_1 L	+	+	—	—	Lipoproteid färbung
α_2 Hp	+	+	+	—	Benzidin (Peroxidase Aktivität)
α_2 G	+	+	+	—	Oxydase - Reaktion
α_2 Hpx	+	+	+	—	Benzidin (Peroxidase Aktivität)
β_1 Tf	+	+	+	—	Fe-Färbung (Radioisotope)
α_2 /A α L	+	+	—	—	Lipoproteid färbung
β_1 C	+	+	+	Komple- ment	—
γ	+	+	(+)	—	Fibrinaganelektrophorese

1. Tabelle

Übersicht über die menschlichen Serumproteine, von welchen in der einschlägigen Literatur Defekte beobachtet worden sind

Impfstoffe aus abgetöteten Virusarten,
wie Poliomyelitis (Salk-Vaccine),
Influenza-, Adeno-, Mumps- und Spottet-Fever-Virus

Lebendvaccine aus Gelbfieber- oder Vaccinevirus, BCG.
A, B - Blutgruppensubstanzen oder inkompatible A- bzw.
B-Erythrozyten

Endotoxinhaltige Impfstoffe
(Typhus, Paratyphus, Choleravaccine usw.)
sind für die Testung und für Impfungen nicht zu empfehlen,
da sie zu schweren Zwischenfällen führen können.

III. AGAMMAGLOBULINÄMIEN

Wie bereits erwähnt, haben sich in den letzten Jahren verschiedene Autorengruppen bemüht, das AKMS bzw. die Defektdysproteinämien des Immunglobulinsystems nach bestimmten Gesichtspunkten zu differenzieren. So wurde zunächst zwischen den angeborenen und den erworbenen Agammaglobulinämien unterschieden. Barandun und Mitarbeiter (22, 23, 24, 25) hat eine Einteilung in isolierte Formen, Begleitformen und frühkindliche transitorische Formen des AKMS getroffen: ferner wurde differenziert zwischen agammaglobulinämischen, hypogammaglobulinämischen, normogammaglobulinämischen und hypergammaglobulinämischen Formen des AKMS (in 466). Alle diese Einteilungsvorschläge sind im wesentlichen unter Berücksichtigung klinischer Erfahrungen entstanden. In späteren Arbeiten haben Schweizer Autoren die verschiedenen Antikörpermangelzustände unter Zugrundelegung der zellulären Defekte oder Insuffizienzphänomene unterteilt (203, 204, 205). Andere wieder haben ihre Einteilung nur auf die Konstellation des molekularen Antikörpers bzw. der verschiedenen Gamma-Globulin-Klassen bezogen und vier AKM - Typen herausgestellt (in 18). Wiewohl im Grunde alle diese Ein-

teilungsvorschläge unter Berücksichtigung des Betrachtungsstandpunktes sämtliche ihre Gültigkeit haben, so beweist die Vielfalt dieser Vorschläge doch die Schwierigkeit das AKMS so aufzugliedern, daß alle Kriterien darunter enthalten wären. Die Forschungsergebnisse der jüngsten Jahre haben es doch mit sich gebracht, die Hypogammaglobulinämien und Agammaglobulinämien mit dem klinisch faßbaren Äquivalent des AKM unter nur einem Aspekt aus zu betrachten, nämlich von der Beschaffenheit des immunkompetenten Systems, d. h. der spezifischen, clonal definierbaren lympho-plasmozellulären Elemente und von der Beschaffenheit ihrer Funktionsprodukte, der molekularen Antikörper. Diese Betrachtungsweisen setzen eine genaue Kenntnis über das immunkompetente - bzw. Immunglobulin - System voraus.

Ebenso wie spezifisch - IgA-, bzw. IgG-, IgM-, IgD- und IgE-bildende Zellen unter Antigenreiz aktiviert werden, können sie auch dieser Fähigkeit verlustig gehen. Somit ist die clonale Unfähigkeit zur Gammaglobulinsynthese als Ursache eines molekularen Defektes anzusehen. Einen solchen Defekt können entweder eine Funktionsuntüchtigkeit oder Fehlfunktion oder eine Involution oder Mutation der Zellen des immunkompetenten Systems zugrunde liegen. Eine Hypo- oder Agammaglobulinämie kann aber auch durch Abpufferung bzw. Verbrauch des Funktionsproduktes der immunologisch kompetenten Zellen, d. h. der im peripheren Blut nachweisbaren molekularen Antikörper zustande kommen. Hierher gehören auch alle Vorgänge, die mit einer erhöhten Elimination von Antikörpern einhergehen.

Demnach erscheint eine Einteilung von mit AKM vergesellschafteten hypogammaglobulinämien nach zellulären und molekularen Verlustsyndromen als geeignet, wobei Überschneidungen naturgemäß nicht zu vermeiden sind.

Verminderung oder Fehlen immunoglobulinbildender Zellen

1. Primärer Defekt einer Zellfamilie oder mehrerer Clone

Hierher gehört die von Barandun und Mitarbeitern (26) beobachtete idiopathische Agammaglobulinämie. Sie wird in eine kongenitale und eine erworbene (66, 92, 184, 426, 432) Form unterteilt. Die kongenitale Agammaglobulinämie kommt nur bei Knaben vor (63 a, b) und wird nach einem bestimmten Modus vererbt (111, 466). Die erworbene idiopathische Form kann mit einer Vielzahl von Krankheitssymptomen vergesellschaftet sein oder als Zufallsbefund aufgedeckt werden ohne klinische Symptomatik (142, 211, 232, 313, 366, 435).

Die Bezeichnung erworbene idiopathische Agammaglobulinämie besagt lediglich, daß keine kongenitale Form vorliegt und daß keine offensichtliche, d. h. objektivierbare Verursachung der Agammaglobulinämie - oder Hypogammaglobulinämie gegeben ist. Darüber hinaus werden in der einschlägigen Literatur immer wieder Fälle bei Erwachsenen beschrieben, die als kongenitale Agammaglobulinämien aufgefaßt werden (5, 294, 463). Wahrscheinlich handelt es sich hier vielfach um partielle AKM-Zustände. Mit Bezug auf das immunkompetente Zellsystem soll es sich hierbei um eine isoliert- "plasmazytäre Dysgenese" nach Hitzig (204) handeln. Daneben gibt es Formen mit extremer Lymphopenie im Sinne der essentiellen Lymphozytopenie (159, 45, 58, 360) bzw. Alympozytose (203, 345).

Ferner konnten Formen der Agammaglobulinämie aufgezeigt werden, bei welchen gleichzeitig die Anlagen für die Plasmazell - und Lymphozytenreihe vermißt oder extrem vermindert angetroffen wurden, was von Hitzig als "lympho-plasmazytäre Dysgenese" (203, 204) deklariert wurde. Schließlich gibt es Fälle, in welchen darüber hinaus auch die myeloische Reihe vermißt wird, es handelt sich dann um eine "retikuläre Dysgenese". Entsprechend dieser

verschiedenen Formen, der idiopathischen Agammaglobulinämien, findet man entweder den isolierten Defekt des IgG (plasmazytäre Dysgenese) oder des IgM (lymphozytäre Dysgenese) oder des IgG und des IgM (lymphoplasmazytäre Dysgenese) und vielfach auch des IgA (retikuläre Dysgenese). Hierher gehört aber auch die frühkindliche transitorische Form des AKM, welcher eine Ausreifungshemmung, bzw. Entwicklungsverzögerung immunologisch kompetenter Zellen im Säuglingsalter zu Grunde liegt (108, 158, 459). Differentialdiagnostisch ist in diesem Zusammenhang die sogenannte connatale Agammaglobulinämie zu erwähnen. Es handelt sich hier um eine ebenfalls frühkindliche Form des AKM bei Säuglingen, deren Mütter eine Agammaglobulinämie aufweisen (471). Bekanntlich besteht der Gammaglobulinspiegel von Neugeborenen zunächst ausschließlich aus mütterlichem Gammaglobulinkomplex. Die Eigensynthese von kindlichen Gammaglobulinen setzt erst in den ersten Lebenswochen durch Antigen - Expositionen ein und findet unter normalen Bedingungen ihren Abschluß etwa mit Beendigung des 2. Lebensjahres (206, 207, 375). Der mütterliche Gammaglobulindefekt wird sich infolgedessen in diesen Fällen klinisch in den ersten Lebenswochen äußern.

Während bei dem hereditären Defekt eine lebenslängliche Immunglobulinsubstitution erforderlich wird, normalisiert sich die Zellentwicklung bei der frühkindlichen transitorischen Form in den meisten Fällen bis zum Abschluß des 2. Lebensjahres von selbst. Hier ist allenfalls, je nach klinischer Situation, eine passagere Gammaglobulinsubstitution indiziert.

Das Syndrom der Agammaglobulinämie vom Schweizer-Typ mit Fehlen oder extremer Verminderung von Gammaglobulinen und gleichzeitigem Fehlen oder extremer Verminderung entsprechender immunkompetenter Zellen ist, zufolge der einschlägigen Literatur vom klinischen Standpunkt aus, außerordentlich vielgestaltig. So wurde z. B. über eine familiäre Hypo-

gammaglobulinämie mit Splenomegalie und Leukopenie berichtet (2, 262), ferner über chromosomale Veränderungen und Fehlen des Komplements (224) bzw. Verminderung des Properdins bei lymphopenischer Agammaglobulinämie (151) bzw. vergesellschaftet mit einer anhidrotischen Form einer ektodermalen Dysplasie (139). Außerdem wurden von V.A. McKUSICK und H.E. CROSS (289) bei dem gleichen AKM - Syndrom vom Schweizer-Typ eine Ataxia - teleangiectasia beobachtet, siehe auch Seite 22. Die Vergesellschaftung von Ataxia - Teleangiectasia mit rezidivierenden sinubronchialen Affektionen unter Entwicklung von Bronchiektasen mit isoliertem IgA - Mangel wird andererseits unter dem Louis - Barr - Syndrom zusammengefaßt (117, 183, 344). Weiterhin wurden Achondroplasie (105), Thymusdysplasie (4, 96, 150, 293 a, b, 437) sowie familiär gehäuftes Vorkommen von Kollagen und Blutkrankheiten (464) neben anderen Einzelsymptomen erwähnt (208, 346, 382, 419).

2. Verdrängung immunologisch kompetenter Zellen

Hier handelt es sich um Prozesse, die nicht in den Immunozyten selbst zu suchen sind, sondern die als Tumoren oder metastatische Prozesse bzw. als maligne Systemerkrankungen die Elemente des immunkompetenten Systems verdrängen oder überwuchern, so daß effektiv eine Verdrängungsimmunozytopenie mit dem Äquivalent des partiellen oder totalen AKM resultiert.

Rotes Blutbild: (97, 189, 242, 254, 271, 275, 277, 373, 414, 417, 424)

Weißes Blutbild: (136, 154, 263, 274, 322, 429, 431)

Allgemein: (241, 249, 256)

Diese Gruppe des AKMS wird auch unter dem Begriff des "erworbenen bzw. sekundären" AKMS zusammengefaßt. Hierher gehören entzündliche Erkrankungen (47, 71, 115, 116, 135, 190, 391, 393, 396, 433, 436, 362) sowie Stauungsprozesse von Organen, die hauptsächlich im Mittelpunkt der

Abwehr stehen, so etwa der Milz, der Lymphknoten (145, 292, 311), die nicht selten infolge eines bindegewebigen bzw. eines zirrhatischen Regenerationsprozesses zu einem bleibenden Verdrängungsphänomen solcher Organe führen. Möglicherweise bestehen hier Parallelen zu Kollagenosen (52, 60, 141, 143, 144, 168, 170, 199, 445, 446). Wahrscheinlich gehören in diese Gruppe auch isolierte zelluläre Defekte von Organsystemen, etwa des Respirations- (69, 88, 122, 123, 179, 185, 186, 221, 260, 455, 472) oder Verdauungstraktes (9, 10, 50, 93, 103, 175, 220, 236, 288, 291, 316, 390) mit dem klinischen Äquivalent einer lokalen Abwehrschwäche, also der chronischen Sinubronchitis oder einer chronisch rezidivierenden Entero-Colitis oder Gastro-Enteritis. Für eine solche Trennung des Abwehrsystems in ein viscerales immunkompetentes System und in ein partielles oder peripheres spricht die Tatsache, daß von den Plasmazellen etwa des Bronchialsystems oder des Verdauungstraktes ein anderes IgA - Globulin produziert wird als von den Zellen der Milz und der Lymphknoten.

Schließlich ist zu diskutieren, inwieweit eine verfrühte Thymusinvolutions bzw. Thymusaplasie in diese Gruppe der AKM - Situation einzuordnen ist (67, 146, 193, 233, 239).

3. Mutation bzw. Entartung immunkompetenter Zellen

Hier sind alle jene Prozesse zu diskutieren, die unter dem Begriff der Hämoblastosen zusammengefaßt sind (3, 30, 77, 90, 112, 169, 225, 247, 312, 321, 430, 465, 473).

Hier ist anzunehmen, daß immunkompetente Zellen in ihren noch nicht funktionstüchtigen Vorstufen mutiert werden, so daß eine weitere Differenzierung dieser Zellen unterbleibt und somit auch die Gammaglobulinsynthese eines entsprechenden Clons nicht mehr gewährleistet wird. Als Beispiel sind alle jene Erkrankungen zu nennen, die in die große Gruppe der lympho - plasm - retikulären - Systemerkrankungen einzureihen sind, wie etwa das Lymphosarkom, Lymphogranulomatose, Leukämien, Plasmozytom, Plasmazellen-

Leukämie u. a. m. Bezeichnend ist, daß die Mutation einer blastomatösen Vorstufe sich in diesen Fällen entweder als eine Paraproteinose oder als AKM präsentiert (57, 104, 163, 171, 222, 255, 286, 308, 318, 349, 359, 415, 453).

4. Verlust bzw. Untergang immunkompetenter Zellen und sekundäre Insuffizienz

Abgesehen von den bereits unter 2 genannten Beispielen gehören hierher alle Formen einer etwa durch gehäufte Abwehrsituation verursachte funktionelle Insuffizienz und damit auch zelluläre Involution. Hierher gehören selbstverständlich auch alle Formen, die durch gezielte oder ungewollte Zellschädigung eine Destruktion hervorrufen. Als Beispiele seien Zytostatika, Goldtherapie, gewerbliche Intoxikationen mit Teerstoffen, medikamentöse Schädigungen durch Phenacetine, Pyrazulone u. a. erwähnt (132, 282). Auf klinische Kriterien dieser AKM - Syndrome wird später hingewiesen werden. Die primär zellulären Insuffizienzsyndrome sind im besonderen Maße durch eine zelluläre Abwehrlosigkeit vom Typ einer Insuffizienz der immunologischen Transplantations - Reaktion gekennzeichnet, wozu im weitesten Sinne auch die allergischen Reaktionen vom verzögerten Typ, dem Tuberkulintyp, gehören. Theoretisch würden alle jenen Kranken ideale Empfänger von Fremdorganen darstellen, wenngleich diese Diskussionsbemerkung utopisch ist, so sind aber vielleicht Zusammenhänge zwischen einer zellulären Abwehrlosigkeit und einem Tumorstadium zu bedenken, wenn man davon ausgeht, daß die durch Mutation entstandene Tumorzelle durch eine Art zellständiger Transplantationsantigene (und zwar hetero - oder Isoantigene) gekennzeichnet sind. Somit würden vor allem auch klinische Beobachtungen erklärbar werden, etwa das Zusammentreffen einer metastatischen Ausbreitung oder eine Aktivierung eines infiltrativen oder expansiven Wachstums von Primärtumoren und AKM. Bisherige Deutungen im Sinne eines eiweißmetabolischen Effektes bei Karzinose oder anderen malignen konsumierenden Prozessen müßten dann allerdings da-

hingehend revidiert werden, daß der AKM hier nicht Folge, sondern Ursache einer Verschlimmerung eines Tumorleidens darstellt.

Die Diagnostik solcher AKM - Zustände wird durch folgende Einzelfakten betrieben (8, 17, 227; 348).

- a) Nachweis des Fehlens einer oder mehrerer Immunglobuline.
- b) Die Reaktionslosigkeit auf eine Reihe von Antigenen im Intracutantest (Tuberkulinprobe, Streptolysinreaktion), die hier negativ ausfallen, ohne Reaktion bleiben.
- c) Durch die klinische Symptomatik, etwa gehäufte Infektsituationen, lokale Nekrosen, Furunkulose, flächige Entzündungen.
- d) Die gezielte Beweisführung eines clonalen Defektes, die für diese Gruppe von AKM als wichtigstes Kriterium gefordert wäre, ist soviel wie nicht praktikabel. Für Einzelfälle könnte durch Biopsie und Immunfluoreszenztechnik geführt werden (Bronchialschleimhaut, Oesophagusschleimhaut, Magenschleimhaut, Dünndarmschleimhaut, Colonschleimhaut, Haut?)
- e) Beurteilung des histopathologischen Substrates.
Diese ist auch nur dann möglich, wenn man Zugang hat zu Zellen oder Geweben des immunologischen Abwehrapparates. Hier würde die Zellarmut von Lymphozyten und Plasmazellen einerseits und die nicht zellulär bedingte Entzündungs- und Nekrosereaktion im Bereich des betroffenen Organs andererseits nachweisbar sein.

Molekulare Hypo- bzw. Agammaglobulinämie. Wiewohl es sich von selbst versteht, daß bei jeder zellulären Insuffizienz ein entsprechender molekularer Defekt vorliegt, ist unerlässlich, unter diesem Aspekt die formanalytische Diagnostik von Immunpräzipitaten des Immunglobulinsystems darzustellen. In einer Reihe von Fällen ist allerdings zu beachten, ob nicht tatsächlich nur passagerer Mangel von molekularen Antikörpern, d. h. Immunglobulinen, etwa durch Verbrauch, Immunkomplexbildung oder erhöhte periphere Elimination und schließlich beschleunigten Abbau ausschließlich zirkulierender Antikörper, ohne daß das zelluläre immunkompetente

System hierdurch beeinträchtigt wäre. Dem entsprechend wäre zunächst wiederum eine Einteilung der AKM - Situation peripherer, molekularer Antikörper erforderlich. Dies sei gebracht in Form einer Tabelle mit dem Dachbegriff "Ursachen eines AKM bei molekularem Antikörper".

Formanalytisch finden sich folgende Möglichkeiten des totalen oder partiellen Immunglobulinmangels.

Totale Agammaglobulinämie

Man versteht darunter den Zustand, daß sämtliche bis heute bekannten Immunglobuline, also IgG, IgA, IgM, IgD und IgE nicht nachweisbar sind (Typ I) (63 a, 64, 167, 226, 250). Diese Formen sind eine Rarität. Nach Hitzig (204) fehlen hier die Anlagen der Plasmazell - und Lymphozytenreihe oder die einer gemeinsamen Stammzelle des Lymphoretikulären-Systems, was unter dem Begriff der "lympho-plasmozytären Dysgenese" umschrieben werden soll ("Schweizer Typ" der Agammaglobulinämie). Siehe auch Seite 16. Unter diese Gruppe fällt ein Teil der sogenannten idiopathischen Formen des AKMS, daß, wenn es familiär vererbt auftritt, als kongenitale idiopathische Agammaglobulinämie und in den Fällen, in welchen zwar keine familiäre Häufung, aber auch keine exakte Ursache aufgedeckt werden kann, als erworbene idiopathische Form unterteilt wird.

Die meisten totalen Agammaglobulinämien wurden als solche mit Hilfe relativ grober Elektrophoresemethoden der Papier - oder Zelloxgelstreifenelektrophorese gestellt. Nach Überprüfung solcher Befunde mit Hilfe der wesentlich sensibleren Methoden der Immunelektrophorese läßt sich zumeist noch eine Spur von IgG nachweisen (s.unten). Dagegen sind tatsächlich IgA und IgM effektiv nicht mehr nachweisbar. Frühere Nomenklatur: Agammaglobulinämisches AKMS.

Partielle Agammaglobulinämien (Dysgammaglobulinämien)

Darunter versteht man alle jene Formen von Immunglobulindefekt, bei welchem entweder eine der bekannten Immunglobulin-

	Allgemeine Ursache	Klinische Symptomatik
Immunparalyse	Gehäufte Infekte	Infektsyndrom chron.rezidivierende Bronchitis, Enteritis Gastritis
Immunkomplex- bildung	Autoimmun- krankheiten	Immunkomplex- Vasculitis
Intoxikation	Medikamente gewerbliche Gifte	Infektsyndrom chron.rezidivierende Bronchitis Enteritis Gastritis
Überstürzte Elimination	Nierenschädigung	Infektsyndrom chron.rezidivierende Bronchitis Enteritis Gastritis
Überstürzter Abbau	Hormonal gesteu- ter Eiweiß- katabolismus A C T H, Cortison	Infektsyndrom chron.rezidivierende Bronchitis Enteritis Gastritis

2. Tabelle

Zusammenstellung von Ursachen und klinischer Symptomatik
des sekundären AKMS

Typ I	Stark erniedrigtes IgG (unter 100 mg%) Fehlen von IgA Fehlen von IgM
Typ II	IgG normal oder nur gering vermindert Fehlen von IgA Fehlen von IgM
Typ III	Isoliertes Fehlen von IgA Normales oder nur gering vermindertes IgG Vielfach erhöhtes IgM
Typ IV	Isoliertes Fehlen des IgM Normales oder nur gering vermindertes IgG Normales IgA

3. Tabelle

Erläuterung der 4 Typen des molekularen AKMS

fraktionen oder mehrere verschiedene Gammasubstratfraktionen fehlen.

Im wesentlichen fallen darunter folgende Formen:

isolierter IgG - Defekt (76, 347, 411, 441, 462)

isolierter IgA - Defekt (Typ III) (15, 72, 101, 162, 215,
251, 341, 409)

isolierter IgM - Defekt (Typ IV) (19, 42, 43, 84, 85, 89,
157, 410, 421, 469)

Von isolierten IgD - oder IgE - Defekten sind noch keine Mitteilungen bekannt geworden. Jedoch kann z. B. für IgE abgeleitet werden, daß bei seinem Fehlen eine Anergie mit Bezug auf die Reaktivität von allergischen Prozessen besteht. Unter den isolierten Gammaglobulindefekten ist z. B. der IgA - Defekt mehrfach klinisch beschrieben worden (15, 72, 101, 162, 215, 251, 341, 409). Klinisch ist ein solcher Defekt zumeist vergesellschaftet mit Erkrankungen des Verdauungstraktes (48, 70, 82, 99, 100, 177, 461) aber auch bei einer Reihe von Einzelbeobachtungen mit anderen Krankheitsprozessen, etwa Infektionskrankheiten (73, 74, 138, 350, 448) bei Erkrankungen vom Typ der Kollagenosen (16, 78, 106, 218), zumeist allerdings Prozessen, die offenbar durch eine lokale IgA - Minderung bedingt sind, so z. B. Erkrankungen der Speicheldrüse des sinubronchialen-Systems (95, 309) und siehe Seite 17. In Einzelfällen wird in der Literatur von erbbedingten isolierten Formen vom IgA - Defekt, von einem Fehlen des IgA bei einem Patienten mit einem Ring - 18 - Chromosom (125, 126, 130, 180 und in 200) und schließlich mehrfach über ein Syndrom berichtet, das mit Ataxia - teleangiectasia und isoliertem IgA - Defekt einhergeht, häufig auch mit bronchopulmonalen Infektionen vergesellschaftet ist (86, 119, 131, 392). Isolierte Formen mit Gamma - M - Defekt wurden ebenfalls mehrfach in der Literatur beschrieben (19, 42, 43, 84, 85, 89, 157, 410, 421, 469). Vielfach geht mit einem solchen Mangel eine Verminderung lymphozytärer Elemente einher. Nicht selten findet sich diese Form

bei malignen Systemerkrankungen des lympho - retikulären - Systems. Normogammaglobulinämische Formen.

Kombinationsformen eines gleichzeitigen Defektes von zwei oder mehreren verschiedenen Immunglobulinen bei noch ausreichendem Nachweis einer verbliebenen Immunglobulinklasse. Unter Kombinationsformen kommen nach bisherigen Erfahrungen praktisch nur die Formen mit gleichzeitigem Fehlen der IgA und IgM (= Typ II) (46, 61, 91, 155, 156, 284, 315) bei weitgehend normaler oder geringfügig verminderter Gammafraktion. Auch hier praktisch noch normogammaglobulinämisches oder allenfalls hypogammaglobulinämisches Bild. Im Gegensatz zu der totalen Agammaglobulinämie findet sich hier bei elektrophoretischer Trennung auf Papier oder CAF durch das noch ausreichende Vorhandensein der Gamma-G-Fraktion ein mitunter völlig normales Serumproteindiagramm. Bekanntlich nehmen die Gamma-G-Globuline mit einer Konzentration von 800 - 1200 mg % gegenüber 40 - 75 (Gamma - M) und um 100 mg % (Gamma - A) den Hauptanteil der Gammaglobulinfraktion überhaupt ein, weshalb der Defekt der beiden Ig - Fraktionen A - und M - dabei kaum ins Gewicht fallen. Das gilt im übrigen auch für die isolierten Defekte, nur einer einzigen Ig - Fraktion, weshalb bei klinischem Verdacht in solchen Fällen die Immunelektrophorese allen anderen Serumproteinuntersuchungen vorgezogen werden sollte, da mit dieser immunchemischen Technik solche Defekte zuverlässig aufgedeckt werden. In Einzelfällen einer Dysgammaglobulinämie findet sich eine Ig - Konstellation, die zwar einen Defekt etwa der IgA - Fraktion und eine starke Verminderung des IgG - aufweist, im übrigen aber eine Vermehrung des IgM - (165, 219). Auch hier findet sich unter Umständen ein normales Serumproteinmuster in der Papier- oder CAF-Elektrophorese oder sogar eine Hypergammaglobulinämie. Klinisch sind solche serologische Befunde zumeist vergesellschaftet mit einer malignen Systemerkrankung lymphatischer Elemente. Diese diskrepanten Verhältnisse im Ig-Muster haben dazu geführt, diese Formen

unter dem Begriff der "Dysgammaglobulinämie" zu stellen. Im weitesten Sinne des Wortes gehören zu dieser Gruppe auch die Paraproteinämien mit zumeist sekundärem AKM (s. oben).

Isolierte, intramolekulare Polypeptidketten - Defekte

H - chain - Defekt IgG - Gm - Defekt (32, 394, 434)

L - chain - Defekt inV - Defekt - $\begin{matrix} \text{IgG} \\ \text{IgA} \\ \text{IgM} \end{matrix}$ (27, 434)

Aufgrund neuerer Kenntnisse der Struktur von Immunglobulinen darf den bisher erwähnten Formen eines AKM eine weitere Form hinzugefügt werden, die in einem intramolekularen Defekt der Polypeptidketten eines Immunglobulins zu suchen ist und zwar der Polypeptidkette, an welche die Antigenbindung geknüpft ist: L - chain - terminales Ende. In der Literatur sind solche Formen unter dem Begriff der H - Kettenkrankheit, einem von Franklin (140) erstmals beobachteten Syndrom mit H - Ketten - Paraproteinämie und H - Ketten - Paraproteinurie und Hepatosplenomegalie beschrieben worden. Hier handelt es sich um L - chain - Defekte bei Gamma - G - Globulinen. Inzwischen sind weitere Mitteilungen in der einschlägigen Literatur bekannt geworden, in welchen über H - Ketten - Paraproteinämie vom Typ der alpha - chains berichtet wird (383). Hier ist es u. E. Sache des Betrachtungsstandpunktes, ob man mit Bezug auf die Gammaglobulindiagnostik den intramolekularen Defekt der einen Polypeptidkette - oder die intramolekulare Hyperplasie der anderen beschreibt. In jedem Fall handelt es sich um eine Anomalie. Inwieweit diesem Befund auch der Defekt bzw. das Fehlen oder eine Mutation entsprechender polypeptidbildender Zellen zugrunde liegt, muß weiteren Beobachtungen, Untersuchungen vorbehalten bleiben. Immerhin konnte mit fluoreszenzoptischer Methodik nachgewiesen werden, daß in den Antikörper bildenden Zentren sowohl H - chain als auch L - chain produzierende lymphoide zellige Elemente existieren. Durch Simultanfluoreszenztechnik konnte auch wahrscheinlich gemacht werden, daß in ein

und derselben Zelle H - und L - Ketten gleichermaßen gebildet werden können. Endgültige Ergebnisse hierüber liegen jedoch noch nicht vor. Es darf immerhin als gesichert gelten, daß H - und L - chains in jeweils zeitlich verschiedenen Phasen, und zwar zuerst die L -, dann die H - Ketten, in den einzelnen Zellpopulationen des immunologisch kompetenten Systems gebildet und auch zu einem kompletten Ig - Molekül synthetisiert werden.

klinisches Bild. In herkömmlicher Weise unterscheidet man nach Art der klinischen Symptomatik das oto-sinu-bronchiale-Syndrom und ein gastro-intestinales-Syndrom. Das oto-sinu-bronchiale Syndrom ist durch schwere chronisch rezidivierende Mittelohreiterungen, Sinusitis, -Bronchitis-Pneumieformen charakterisiert. Je nach der Dauer des Krankheitsprozesses können selbstverständlich Komplikationen bzw. Folgeerscheinungen solche Entzündungsvorgänge überlagern oder begleiten. Dazu gehören Emphysem, Lungenfibrose, Entwicklung von Bronchiektasen sowie ein Cor pulmonale. Das Auftreten von Trommelschlägelfinger weist auf solche Zusammenhänge hin. Das gastro-intestinale - Syndrom ist durch das Leitsymptom des chronischen Durchfalls, sprueähnliche Symptome, Steatorrhoe gekennzeichnet, wobei hier ebenfalls in Abhängigkeit von der Länge der Krankheitsdauer schwere Resorptionsstörungen mit Gewichtsabnahme und trophischen Störungen sowie zumeist nicht mehr regenerationsfähigen Organveränderungen des Verdauungstraktes resultieren. Trotz des AKM bestehen klinisch zumeist vergrößerte Mesenteriallymphknoten sowie eine Vergrößerung von Milz und Leber. Daraus ist zu schließen, daß, wie oben bereits (Seite 18) erwähnt, wahrscheinlich doch eine Differenzierung in ein lokales, an die Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes gebundenes Immunsystem für eine offenbar lokale Abwehr und ein "viscerales" Abwehrsystem, daß die Gesamtheit der lymphatischen Organe darstellt zu differenzieren sind. In der Tat findet man in diesen Fällen bevorzugt ein IgA - Mangel-Syndrom, von dem bekannt ist, daß es mit dem Fehlen von plasm-

zellulären Elementen der Darmschleimhaut vergesellschaftet ist (Unterschied zwischen IgA - dieser Zellen und dem IgA - des Serums).

Pathologisch morphologisches Substrat

Man findet einerseits eine Reduzierung der gammaglobulinbildenden Elemente, andererseits die Zeichen der unbeantworteten Infekt - oder Entzündungsreaktion. Die objektivierbare Verminderung immunkompetenter Zellen kommt darin zutage, daß Organe wie Milz, Lymphknoten, aber auch die Leber makroskopisch verkleinert, histologisch verarmt an lymphoidzelligen Elementen sind. Darüber hinaus kommt es zu einer Reduzierung von Plasmazellen im Knochenmark, in der Bronchialschleimhaut und in der Schleimhaut des Verdauungstraktes. Die Organe können aber auch durch eine Grundkrankheit, etwa eine Karzinose oder einem sklerosierenden Prozeß vergrößert sein, wobei eine "Verdrängungs" - Lympho - oder Plasmozytopenie resultiert. Hier entscheidet selbstverständlich für die Diagnose das Gesamtbild. M. a. W. klassische Symptome der an Schleimhäuten oder Organen sowie am Gefäßsystem sich manifestierenden Entzündungsreaktion, unter Umständen mit Nekrose und Destruktion mehr oder weniger weitreichender Bereiche. Es kann selbstverständlich eine zelluläre Mitbeteiligung an dem Entzündungsgeschehen nachweisbar sein; es handelt sich dann aber in erster Linie um Leukozyten aus der myeloischen Reihe und phagozytäre Elemente, die sich zumeist aus retikulären Vorstufen ableiten.

IV. Weitere herkömmliche bekannte Defektdysproteinämien.

1. Analbuminämie

Eine Analbuminämie wurde erstmals von Bennhold mitgeteilt. Es handelte sich dabei um den Nachweis einer familiär bedingten Defektdysproteinämie, die klinisch keinerlei Abwegigkeiten aufwies. Insbesondere waren keine Oedemreaktionen und auch keine Transportstörungen von Stofflichkeiten, die physiologischerweise an Albumin gebunden werden. Insgesamt

sind bis heute 5 Fälle - 4 weitere zu den oben genannten - in der Weltliteratur bekannt geworden (35 in 466, in 18). Die Wasserbindungs- und die Transportfunktion werden mit hoher Wahrscheinlichkeit von Serumglobulinen, die dem Albumin auf Grund ihrer elektrophoretischen Position benachbart sind, übernommen. In der Tat fand man in diesen Fällen eine Vermehrung des alpha -2 - M, des alpha - 2 - C, aber auch des Transferrins. Eine Substitutionsbehandlung erübrigt sich in diesen Fällen.

Inwieweit in die Gruppe der Analbuminämien auch die sekundären (295, 296), erworbenen Formen extremer Hypalbuminämien etwa bei Nephrosen (1, 276, 364, 467), Leberzirrhosen (80, 376, 377) oder Karzinosen (in 466, in 18) einzugliedern sind, bedarf einer Diskussion auf höherer Ebene. Mit Bezug auf den echten Defekt, sind sie allerdings hier nicht abzuhandeln. Sie unterscheiden sich von den kongenitalen Analbuminämien dadurch, daß sie schwerste Folgen der verminderten intravasalen Wasserbindung i. S. der ubiquitären Oedembildung, bzw. der Entwicklung eines Anasarca aufweisen. Damit ist zugleich das klinische Leitsymptom gegeben.

Aus der einschlägigen, reichlichen Literatur wurden extreme Hypalbuminämien bei folgenden Krankheitsgruppen unterteilt: Bei Perikarditis, bzw. Polyserositis (234, 235). Kombiniert mit Erkrankungen des Verdauungstraktes (107, 228, 229, 230, 231, 416, 452) insbesondere beim Proteinverlustsyndrom (264, 406, 428). Hypalbuminämie und rheumatoide Arthritis (191, 386, 456). Postoperative Hypoalbuminämie (83, 210, 238, 298). Analbuminämie und Flüssigkeitshaushalt (41, 118, 368, 369). Serumcholinesterase in Hypoalbuminämie (113, 367). Und anderes mehr (14, 40, 59, 124, 182, 209, 212, 217, 278, 287, 290, 310, 328, 338).

2. Afibrinogenämie

Prinzipiell lassen sich die Fibrinogendefekte einteilen in kongenitale, in konstitutionelle und in erworbene Formen.

Bei den kongenitalen Formen handelt es sich um einen erbten Defekt, der zu einer lebenslänglichen Blutungsneigung Anlaß gibt. Der Erbmodus erfolgt auf beide Geschlechter (im Unterschied zur Hämophilie). Sie sind relativ selten, wiewohl sie ohne Zweifel schon gut dem Jahre 1920 in der Literatur bekannt geworden sind (307, 330). Bis zum Jahre 1963 hat sich die Zahl der beobachteten Fälle um 60 bewegt, bis Ende des Jahres 1969 sind mindestens noch weitere 41 Beobachtungen hinzugekommen. Mit Bezug auf das eigene Literaturgut zwischen 1960 bis 1969 handelt es sich um 62 Fälle (21, 55, 56, 176, 178, 332, 413, 447). Klinisch liegt eine Bildungsstörung des Fibrinogens vor, womit ein wichtiger Faktor im Blutgerinnungsmechanismus vermißt wird. Die anhaltende Blutgerinnungsstörung ist somit das dominierende Faktum.

Bei den konstitutionellen Fibrinopenien (223, 335), die im übrigen auch bei beiden Geschlechtern auftreten können, handelt es sich offenbar um die bloße Neigung zur Verarmung des Faserstoffes (eines Glykoproteids), bzw. um eine Art abnormer Verbrauchskoagulopathie, die häufig mit einer Thrombozytopenie kombiniert ist. Eine Sonderstellung nimmt in diesem Zusammenhang das Kasabach-Meritt-Syndrom ein. Es handelt sich dabei um ein Riesenhämangiom mit Thrombozytopenie und offenbar sekundärer Fibrinogenopenie, wobei angenommen wird (36, 39, 51, 109, 201, 202, 272, 374, 422, 439, 460, 474), daß im Hämangiom ein hoher Fibrinogenverbrauch erfolgt, daß die kongenitale Form als extremer Fall der konstitutionellen Fibrinopenie zu betrachten sei und daß eine echte, totale Defektsituation bei Menschen nicht wahrscheinlich sei. Andererseits wird die konstitutionelle Form in Frage gestellt und alle die oben erwähnten Veranlagungen einem nachweisbaren Fibrinogenverbrauchsmechanismus zugeordnet. Die erworbenen Fibrinopenien (149, 285, 371, 400, 444) ist gleich Hypinosen, ist zu diskutieren, der gesteigerte Fibrinogenverbrauch, bzw. Fibrinbildung (Verbrauchsfibrinogenopathien speziell in der Geburtshilfe (65, 127, 166, 181,

192, 252, 329, 334, 336, 378, 402, 477), bei Blutverlust (37, 38, 261, 317, 342, 343, 380, 404), bei Fruchtwasser-embolie (33, 114, 161, 283). Wie auch Bildungsstörungen durch Erkrankungen der Leber (20, 213), der Fibrinolyse (129, 134, 300, 327, 389, 395). Diese Fibrinolyse kann nach Stefanini (399) bei schweren Traumen, Verbrennungen, großen chirurgischen Eingriffen (31, 53, 281, 363) aber auch bei Anämien, perniziöser Anämie, Leukämien (81, 270, 280, 303, 365, 476), metastasierenden Karzinomen, speziell Prostatakarzinom (305, 387, 398), aber auch bei Sarkoidose eine Rolle spielen. Ferner sind in der einschlägigen Literatur folgende Erkrankungen kombiniert mit A-, bzw. Hypofibrinogenämie beschrieben worden:

Milde Form der Hämophilie A mit Hypofibrinogenämie (326).

Purpura fulminans und Hypofibrinogenämie (407, 458).

Waterhouse-Friderichsen-Syndrom mit Koagulationsdefekten (331).

Fibrinopenie bei Thrombose (6, 102, 302, 323).

Das Defibrinations-Syndrom (29, 54, 352, 372, 401, 403).

Plättchenschäden (79, 128, 301).

Ein Fall über das Fehlen des stabilisierenden Faktors von Fibrin (FSF), (7).

Infektion und Hypo-, bzw. Afibrinogenämie (87, 237, 340, 457, 475).

Hypofibrinogenämie hervorgerufen durch Medikamente (34, 133, 427).

Übersichten (94, 110, 337).

Sonderfälle (68, 127, 172, 353, 384).

Experimentelle Studien (333, 423, 438).

Behandlung mit Epsilonaminocapronsäure (358, 370, 381).

3. Atransferrinämie

Das völlige Fehlen des Transportglobulins für Eisen ist ein verhältnismäßig seltener Befund (75, 195, 196, 198, 240). Zählt man allerdings jene Formen mit extremer Hypotransferrinämie dazu, wie sie vor allem beim Nephrotischen-Syndrom vorkommen (104, 197, 306, 351), so ergibt sich eine weitaus größere Zahl an Betroffenen. Der angeborene Mangel an Transferrin bleibt allerdings nach wie vor eine Rarität. Gekenn-

zeichnet ist das Bild der Atransferrinämie durch das Fehlen oder durch die starke Verkürzung, Verschmälerung und Verlagerung des Transferrinbogens, ferner durch eine hypochrome Anämie und Eisenmangelzuständen, wie sie sich an der Haut und Schleimhäuten manifestieren können, schließlich durch die Anreicherung von Leber, Bauchspeicheldrüse und Herz, wie auch anderer Organe mit Eisen.

4. Coeruloplasminmangel

Das Fehlen des alpha - 2 - Coeruloplasmins ist vergesellschaftet mit der Wilson'schen hepatolentikulären Degeneration (11, 28, 214, 324, 425, 443), wiewohl man bei dieser Erkrankung wiederholt auch normale Coeruloplasmin-Konzentrationen gefunden hat (49, 442). Ihrem Wesen nach dürfte dieser Defekt mit der Atransferrinämie zu vergleichen sein, denn auch hier findet sich neben einer zumeist extremen Verminderung des alpha - 2 - C eine Übersättigung mit Kupfer in den verschiedenen Organen, insbesondere der Leber (164) und der Cornea des Auges (339, 408) sowie des Gehirns (273). Eine oft extreme Verminderung findet man aber auch im Endstadium einer schweren Leberparenchymschädigung, bzw. Leberzirrhose. Das mag damit zu erklären sein, daß das Coeruloplasmin physiologischerweise in der Leber gebildet wird (375, 442) und somit bei Insuffizienz dieser Organe nicht mehr aufgebaut werden kann.

5. Ahaptoglobulinämie

Ahaptoglobulinämien kommen angeboren und erworben vor (160, 299, 379). Die angeborenen Formen gelten als selten u. w. gibt es nur einen Literaturhinweis, wonach das Fehlen des Haptoglobins vom Typ - 1 - 1 bei den Negeren in Nigeria beschrieben wurde (173, 174), in seltenen Fällen entspricht das Phänomen des Haptoglobindefektes einer besonderen hp-Gruppe, dem Hp - o-o-. Die erworbenen Ahaptoglobulinämien sind mehr im Sinne des Insuffizienzsyndroms, etwa bei hämolytischen Anämien (320 und in 466) Kälteagglutininkrankheit (454) oder bei schweren Lebererkrankungen (in 466) zu verstehen. Die Folgen einer Ahaptoglobulinämie bestehen in der Unfähigkeit, Hämoglobin zu binden,

weshalb in diesen Fällen Hämoglobin frei im Blut erscheint und im Sinne der Hämoglobinurie eliminiert wird. Wahrscheinlich wird ein großer Teil nicht mehr der Leber zugeführt werden können, die bekanntlich Hämoglobin für den Wiedereinbau in Erythrozyten oder zur Bildung von Gallenfarbstoff transformiert. Die Folgen hiervon wiederum sind entsprechende Syndrome.

6. Serumkomplementmangel

Hierzu muß bemerkt werden, daß das Komplement des menschlichen Plasmas keine einheitliche Fraktion darstellt, sondern aus verschiedenen Komponenten besteht. Immunelektrophoretisch sind zwei beta - globuline, das beta - 1 - A und das beta - 1 - C für die Hauptträger der Komplementsysteme identifiziert worden (in 200, 297). Die beta - 1 - C Fraktion entspricht der c - 3 - Komponente. Die einzelnen Komponenten des Komplementsystems wurden bislang C' 1 bis 4 sowie C' a, b differenziert.

Zufolge der einschlägigen Literatur können totale Komplementdefekte oder das Fehlen einer oder mehrerer Komponenten in Erscheinung treten. Wegen der nicht einheitlichen Untersuchungstechniken ist es bis heute noch nicht möglich, eine übersichtliche Darstellung über die Defektsituationen des menschlichen Komplementsystems wiederzugeben. Jedoch können prinzipiell hereditäre Defekte (243, 244, 246 und in 466) von erworbenen abgegrenzt werden. Im einzelnen konnten Komplementdefekte, bzw. erhebliche Verminderung aller oder eines der komplementfaktoren bei folgenden Krankheitsgruppen nachgewiesen werden:

1. Komplementmangel und Chromosomenbruchstücke in einem Fall von Schweizer Agammaglobulinämie (224).
2. Komplementmangel und Glomerulonephritis (152, 248, 265, 449, 450, 451).
3. Hauterkrankungen (98).
4. Komplementmangel bei hereditären angioneurotischem Oedem (12, 245, 412) sowie bei Osteoarthropathien (304, 314, 325, 397).
5. Essentielle Hypokomplementämie (188, 388).

6. Verschiedenes (153, 216).

Außerdem im Tierexperiment bei Modellversuchen an Kaninchen von Rother und Mitarbeiter (354, 355, 356, 357).

V) Weniger bekannte Defektdysproteinämien

1. Alpha - 1 - Antitrypsinmangel

Eine alpha - 1 - Antitrypsin-Defektsituation haben Laurell und Eriksson 1963 (121, 267, 269) beschrieben. Es handelt sich dabei um einen hereditären alpha - 1 - Antitrypsin-Defekt, wie er in ähnlicher Form auch von anderer Seite aufgedeckt wurde (13, 257, 258, 268, 279). Andere Autoren (148) fanden eine Inhibitorfunktion des alpha - 1 - Antitrypsins für Thrombin und Plasmin. Dieser alpha - 1 - Antitrypsin-Defekt ist häufig vergesellschaftet mit einem schweren Lungenemphysem und einem ausgesprochenen Cor pulmonale (62, 120, 147, 259, 420). Interessant bei diesen klinischen Beobachtungen ist die Tatsache, daß der Mangel an alpha - 1 - Antitrypsin nur bei Homozygoten in Erscheinung tritt - sie besitzen ungefähr noch 10 % der Normalkonzentration -, während die Heterozygoten solcher Familien lediglich eine Verminderung des alpha - 1 - antitrypsin-Spiegels etwa auf 40 bis 50 % der Normalkonzentration erkennen lassen, die im allgemeinen keine Folgen nach sich zieht (13, in 18, 257, 258, 268, 279). Der alpha - 1 - Antitrypsin-Defekt rührt theoretisch zu einer Aufhebung des Trypsin-Chymotrypsin-Inhibitoreffektes; entsprechende, klinisch faßbare Fehlregulationen in diesen Enzymsystemen werden jedoch nicht manifest, so daß angenommen werden muß, daß im Serum außer dem alpha - 1 - Antitrypsin noch andere Trypsin-Hemmfaktoren vorliegen müssen (375). Nach Steinbuch und Mitarbeiter (405) ist ein solcher weiterer Inhibitor-Faktor an das alpha - 2 - Makroglobulin gebunden. Was die Beziehungen zwischen alpha - 1 - Antitrypsin-Defekt und Lungenaffektionen anlangt, sei darauf hingewiesen, daß aus den oben erwähnten Einzelbeobachtungen keine Gesetzmäßigkeiten abgeleitet werden können. Auf Grund eigener klinischer Beobachtungen besteht keineswegs bei Lungenemphysem ein Antitrypsinmangel. Extreme Verminderung des alpha - 1 - Antitrypsins wurde im übrigen auch bei Leberzirrhose nachgewiesen (385).

2. Ahämopexinämie

Ein Mangel an Hämopexin wurde unseres Wissens nur einmal in der Literatur beschrieben (253). Hier wurde der Defekt immunoelktrophoretisch gesichert. Bei 4 von 40 Patienten mit Porphyria cutanea tarda wurde eine Ahämopexinämie festgestellt, während eine stärkere Verminderung des Haptoglobins nicht zu bemerken war. Die Krankheitsbilder waren teilweise atypisch. Möglicherweise handelt es sich um einen Verbrauchsdefekt infolge der übermäßig anfallenden Purinkörper.

3. Lipoproteinmangel

Beta₁-Lipoproteidmangel

Ein solcher wurde in der Literatur bisher nur zweimal mitgeteilt (266, 361). Die Diagnose wurde durch Papier- und Immunelektrophorese gesichert, aber auch durch den erniedrigten Gesamtlipid- und Serumcholesterinspiegel. Klinisch wurden ataktische Störungen, eine Retinitis pigmentosa, Akanthose der Erythrozyten und eine Fettresorptionshemmung beschrieben.

Alpha₁-Lipoproteidmangel

Ähnliche klinische Symptomatik findet sich in den seltenen Alpha₁-Mangel-Zuständen, von welchen allerdings nicht geklärt ist, ob es sich um passagere oder um absolute Lipoproteiddefekte handelt (in 466). Die Diagnostik solcher weniger bekannten oder auch seltener Defektdysproteinämien richtet sich selbstverständlich nach dem serologischen, bzw. immunchemischen und, wenn nötig, biochemischen Befund, die in den einzelnen Abschnitten bereits Erwähnung gefunden haben.

Das pathologisch morphologische Substrat ist hier nicht einheitlich. Es entspricht den Folgezuständen, die mit den einzelnen Defekten in Korrelation stehen, wobei in den meisten Fällen der hier aufgeführten Defektdysproteinämien ein Leitsymptom, bzw. ein charakteristisches Kriterium, etwa die Ablagerung von Eisen- oder Kupferkomplexen in Organen, eine schwere Leberzirrhose, Gefäßschädigung, faßbar wird.

Z u s a m m e n f a s s u n g

An Hand eines umfassenden Schrifttums der letzten 10 Jahre wurde eine übersichtliche Zusammenstellung von Defektdysproteinämien, einschließlich der Agammaglobulinämieformen dargelegt und unter Berücksichtigung neuerer immunchemischer Nachweisreaktionen sowie neuerer pathogenetischer Konzeptionen geordnet. Im einzelnen wurden folgende Proteindefekt-Situationen behandelt:

Agammaglobulinämien

Analbuminämie

Afibrinogenämie

Atransferrinämie

Coeruloplasminmangel

Ahaptoglobinämie

Serumkomplementmangel

Alpha - 1 - Antitrypsinmangel

Ahämopexinämie

Lipoproteinmangel

Diskussionsbemerkungen sind in jedem einzelnen Kapitel enthalten



Literaturverzeichnis

1. ADAMS, D.A.: The pathophysiology of the nephrotic syndrome.
Arch.Int.Med. 106, 117 (1960)
2. AKIYOSHI, H.T.: Congenital agammaglobulinemia with splenomegaly.
Prensa Med.Argent. 48, 3089-90 (1961)
3. ALEKSEEV, G.A.: A (hypo) gammaglobulinemia in paraprotein reticuloses (multiple myeloma, Waldenstrom's disease).
Probl.Gemat. 8, 41-5 (1963)
4. ALEXANDER, W.J. and J.S.DUNBAR: Unusual bone changes in thymic alymphoplasia.
Ann.Radiol. (Paris) 11, 384-94 (1968)
5. ALLEN, G.E. and D.R.HADDEN: Congenital hypogammaglobulinaemia with steatorrhoea in two adult brothers.
Brit.med.J. II, 486-490 (1964)
6. AMIEL, J.L.: Has it yet been shown that certain acute fibrinopenias are due to massive intravascular coagulations?
Presse Med. 75, 1989-92 (1967)
7. AMRIS, C.J. and L.RANEK: A case of fibrin stabilizing factor (FSF) deficiency.
Ugeskr.Laeg. 127, 1673-8 (1965)
8. ANDERSEN, S.B. and P.S.WARD: Diagnostic significance of hypogammaglobulinemia.
Acta Med. Scand. 180, 253-6 (1966)

9. ARIMA, M., H.HAGISAWA
and A.AIZAWA: Csee of protein-losing entero-
pathy with aquired agammaglobu-
linemia.
Jap.J.Clin.Med. 25, 583-8 (1967)
10. ARON, E., R.VARGUES,
J.MICHON and
P.GROUSSIN: L'entérite agammaglobulinémique.
Arch.Mal.Appar.dig. 52, 487-494
(1963)
11. ARORA, O.P., K.P.JAIN
and P.SOBTI: Hepato-lenticular degeneration.
Case report and review of litera-
ture.
J.Ass.Physicians India 15, 79-82
(1967)
12. AUSTEN, K.F. and
A.L.SHEFFER: Detection of hereditary angioneu-
rotic edema by demonstration of
a reduction in the second compo-
nent of human complement.
New.Engl.J.Med. 272, 649-656 (1965)
13. AXELSSON, U. and
C.B.LAURELL: Hereditary variants of serum
alpha₁-Antitrypsin.
Amer.J.hum.Genet. 17, 466-472
(1965)
14. BACCHUS, H.: Serum glycoproteins in the
differential diagnosis of idiopa-
thic hypoalbuminemia.
Med.Ann.D.C. 34, 403-406 (1965)
15. BACHMANN, R.: Studies on the serum-gamma-
A-globulin level.
3. The frequency of A-gamma-
A-globulinemia.
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 17,
316-20 (1965)

16. BACHMANN, R., C.-B.LAU-
RELL and E. SVENONIUS: Studies on the serum gamma₁A-
globulin level.
II. Gamma₁A-deficiency in a case
of systemic lupus erythematosus.
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 17, 46-50
(1965)
17. BACKHAUSZ, R.: Serodiagnosis of immunological
diseases.
Orv. Hetil. 104, 1585-9 (1963)
18. BACKHAUSZ, R.: Immunodiffusion und Immunoelektro-
phorese.
Akadémiai kiadó. Budapest 379-381
19. BACKHAUSZ, R., M.KOL-
TAY, G.BATORY and
G.TOTH: Paragammaglobulinämia, charakteri-
siert durch die Bildung von Gamma-
globulin mit defizienter Antigeni-
tät, Mangel an Beta-2 M-globulin
und ein partielles Antikörperman-
gelsyndrom.
Folia haemat. (Ipz.) 86, 298-323
(1966)
20. BAELE, G. and
F.BARBIER: Fibrinopenia in a case of sub-
acute viral hepatitis.
T.Gastroent. 10, 175-82 (1967)
21. BALSAMO, V., F.COLLI-
CA and E.RINDONE: Observations on a case of congeni-
tal afibrinogenemia diagnosed at
birth.
Haematologica 51, 197-224 (1966)
22. BARANDUN, S., H.J.HU-
SER und A.HÄSSIG: Klinische Erscheinungsformen des
Antikörpermangelsyndroms.
Schweiz.Med.Wschr. 88, 78 (1958)

23. BARANDUN, S., H.COTTIER,
A.HÄSSIG und G.RIVA: Das Antikörpermangelsyndrom.
Benno Schwabe & Co., Basel/Stutt-
gart 1959
24. BARANDUN, S., H.BÜCH-
LER und A.HÄSSIG: Das Antikörpermangelsyndrom
(Agammaglobulinämie).
Schweiz.med.Wschr. 86, 33 (1956)
25. BARANDUN, S.: Defektopathoproteinämien.
Bull.Schweiz.Akad.med.Wiss.
17, 203 (1961)
26. BARANDUN, S., G.STAMPF-
LI, G.A.SPENGLER und
G.RIVA: Die Klinik des Antikörpermangel-
syndroms.
Helv.med.Acta 26, 163 und 203
(1959)
27. BARNETT, E.V.: Quantitation of immunoglobulins
and L-chains by complement
fixation tests.
J.Immun. 100, 1093-100 (1968)
28. BARRAGUER-BORDAS, I.,
E.TOLOSA, J.M.GRAU-
VECIANA et al: Clinical, bioptic, biochemical
and therapeutic study of a case
of hepatolenticular degeneration
of K.WILSON with pseudotumoral
onset.
Psychiat.Neurol (Basel) 152,
315-26 (1966)
29. BARSONY, J. and
G.RADNOTI: Severe defibrination syndrome in
gynecological diseases.
Zbl.Gynaek. 86, 1257-60 (1964)
30. BARTA, K., J.PROCHAZKA
and R.PODIVINSKY: A contribution to the problem of
hypogammaglobulinaemia in haemo-
blastosis.
Vnitřní Lek. 7, 29-35 (1961)

31. BARTEL, W.: Afibrinogenemia with fatal outcome after Billroth II surgery. *Zbl.Chir.* 91, 1761-4 (1966)
32. BARTH, W.L., R.ASOFSKY, T.J.LIDDY, Y.TANAKA, D.S.ROWE and J.L.FAHEY: An antibody deficiency syndrome. Selective immunoglobulin deficiency with reduced synthesis of gamma and alpha immunoglobulin polypeptide chains. *Amer.J.Med.* 39, 319-334 (1965)
33. BASTOS, M.DE and K.SRINIVASAN: Afibrinogenemia secondary to pulmonary amniotic fluid embolism. *New York J.Med.* 64, 1119-24 (1964)
34. BAUDO, F., D.CIPRIANI, F.DE CATALDO et al: Coagulation disorders with consumption of coagulation factors, probably due to drug hypersensitivity. *Minerva Med.* 58, 4618-20 (1967)
35. BECK, G.E. and T.DORTA: Un cas d'analbuminémie. *Helv.med.Acta* 26, 764-771 (1959)
36. BEHAR, A., E.MORAN and G.IZAK: Acquired hypofibrinogenemia associated with a giant cavernous hemangioma of the liver. *Amer.J.clin.Path.* 40, 78-82 (1963)
37. BELLER, F.K. and M.D. EPSTEIN: Traumatic placental abruption. Report of a case with hemorrhagic diathesis due to fibrinogen consumption. *Obstet. Gynec.* 27, 484-8 (1966)
38. BELLER, F.K.: Intrapartum fibrinogenopathy. *Blut* 9, 65-73 (1963)

39. BELLER, F.K. und
G.RUHRMANN:
Zur Pathogenese des Kasabach-
Meritt-Syndroms. Riesenhäangiom,
Blutungen, Thrombopenie und Afi-
brinogenämie.
Klin.Wschr. 37, 1078-1082 (1959)
40. BENNHOLD, H.H. und
P.G.SCHEURLLEN:
6.Internationaler Kongreß für
Innere Medizin.
Analbuminämie.
Med.Klin. 56, 80 (1961)
41. BENNHOLD, H.,
D.KLAUS and
P.G.SCHEURLLEN:
Volume regulation and renal func-
tion in analbuminaemia.
Lancet II, 1169-1170 (1970)
42. BERENS, S.C.,
R.A.COHEN and
A.D.SCHWABE:
Diagnostic problems of partially
treated Whipl's disease. Report
of a case with isolated deficiency
of immunoglobulin M.
Calif.Med. 110, 477-81 (1969)
43. BERG, T. and
S.G.JOHANSSON:
A case of thymic alymphoplasia
with synthesis of IgM globulin.
Acta Paediat.Scand. 56, 430-5 (1967)
44. BERNACKA, K.:
Effect of gold therapy on proteins
and glycoproteins in patients with
rheumatoid arthritis.
Rheumatologia (Warsz) 4, 187-93
(1966)
45. BERNARD, R., J.COIG-
NET, G.CASAMATA
et al:
A recent case of lymphocyto-
phthisis with hypogammaglobulinemia,
having predominantly respiratory
manifestations.
Pediatric 18, 821-4 (1963)

46. BERNHEIM, M., R.FRANCOIS, F.LARBRE et al: Dissociated antibody deficiencies. Apropos of a case of repeated infections due to the absence of beta-2 M and beta-2 A globulin. *Pediatrie* 19, 189-200 (1964)
47. BETHENOD, M., J.L.NI-VELON, J.GILLY et al: A further case of lympho-plasmocytic aplasia with agammaglobulinemia and "Pneumocystis carinii" pneumonia. Failure of a thymus graft. *Pediatrie* 21, 87-94 (1966)
48. BEYER, P., A.WASMER, M.PETER et al: Acrodermatitis enteropathica. Case in a 2-year-old child presenting beta-2-A-globulin-deficiency. *Pediatrie* 21, 677-86 (1966)
49. BICKEL, H.: Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Internist (Berlin)* 7, 27-33 (1966)
50. BINDER, H.J. and R.D.REYNOLDS: Control of diarrhea in secondary hypogammaglobulinemia by fresh plasma infusions. *New.Eng.J.Med.* 277, 802-3 (1967)
51. BLIX, S. and K.AAS: Giant haemangioma, thrombocytopenia, fibrinogenopenia and fibrinolytic activity. *Acta Med.scand.* 169, 63-70 (1961)
52. BLOCH-MICHEL, H.: Polyarthrititis and agammaglobulinemia. *Europa Med. (Paris)* 3, 86-7 (1964)
53. BOIADZHIEV, A. and E.JORDANOV: Hemorrhage following fibrinogenopenia in pulmonary surgery. *Khirurgiia (Sofia)* 17, 587-90 (1964)

54. BOISSEAU, M., C.JOIG-
NY and J.BENTEGEAT: Clinical, biologic and postmortem
documents collected during a
study of a defibrination syndrome
revealing on acute promyelocytic
leukosis.
Nouv.Rev.Franc.Hemat. 8, 137-9
(1968)
55. BOMMER, W., W.KÜNZER
und H.SCHRÖER: Kongenitale Afibrinogenämie. II.
Ann.Paediat. (Basel) 200, 180-233
(1963)
56. BOMMER, W., W.KÜNZER
und H.SCHRÖER: Kongenitale Afibrinogenämie. I.
Ann.Paediat. (Basel) 200, 46-59
(1963)
57. BREHM, G.: The antibody deficiency syndrome
and the skin.
Hautarzt 19, 193-202 (1968)
58. BRETON, A., R.WAL-
BAUM, L.BONIFACE,
M.GOUDEMAND AND
A.DUPONT: Lymphocytophthisis with dysgamma-
globulinemia in an infant.
Arch.Franc.Pediat. 20, 131-46 (1963)
59. BREWER, T.H.: Limitations of diuretic therapy in
the management of severe toxemia.
The significance of hypoalbuminemia.
Amer.J.Obstet.Gynec. 83, 1352-9
(1962)
60. BRIDGES, R.A. and
R.A.GOOD: Connective tissue diseases and
certain serum protein components
in patients with agammaglobuline-
mia.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 86, 1089-1097
(1960)

61. BRIDGES, R.A. and R.A.GOOD: The immunoelectrophoretic characterization of agammaglobulinemic states.
J.Clin.Lab.Med. 54, 794 (1959)
62. BRISCOE, W.A., F.KUEPPERS, A.L.DAVIS and A.G.BEARN: A case of inherited deficiency of serum alpha₁-Antitrypsin associated with pulmonary emphysema.
Amer.Rev.resp.Dis. 94, 529-539 (1966)
63. BRUTON, O.C.: a) Agammaglobulinemia.
Pediatrics 9, 722 (1952)
b) A decade with agammaglobulinemia.
J.Pediat. 60, 672 (1962)
64. BRUTON, O.C., D.GITLIN, L.APT and C.A.JANEWAY: Absence of serum gammaglobulins.
Amer.J.Dis.Child. 84, 632 (1952)
65. BRZEZINSKI, A. and Z.KOREN: Afibrinogenemia in early spontaneous abortion.
Amer.J.Obstet.Gynec. 82, 616-9 (1961)
66. BUCKLEY, R.H. and J.B.SIDBURY jr.: Hereditary alterations in the immune response: coexistence of "agammaglobulinemia", acquired hypogammaglobulinemia and selective immunoglobulin deficiency in a sibship.
Pediat.Res. 2, 72-84 (1968)
67. BUCKLEY, R.H., W.D. BRADFORD and S.R.BUTCHER: Selective immunoglobulin deficiency associated with thymic aplasia.
Pediatrics 39, 506-15 (1967)

68. BUKOWSKI, M.J. and
P.J.KOBLENZER: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of a case with the unusual features of hypofibrinogenemia and leukopenia.
J.Pediat. 60, 84-90 (1962)
69. BULGARELLI, R., A.MAE-
STRI and R.VENTO: The bronchosinusal syndrome in children. Chronic or recurrent sinusitis and bronchitis. Sinusitis and bronchial asthma. Kartagener's syndrome. Monnier-Kahn syndrome. The bronchosinusal syndrom in pancreatic cystic fibrosis and in agammaglobulinemia.
Minerva Pediat. 13, 1163-96 (1961)
70. BULL, D.M. and
T.B.TOMASI: Deficiency of immunoglobulin A in intestinal disease.
Gastroenterology 54, 313-20 (1968)
71. BURKE, E.C., A.L.
BROWN jr. and
L.A.WEED: Pneumocystis carinii pneumonia: report of a case in infant with hypogammaglobulinemia.
Proc.Mayo Clin 37, 129-36 (1962)
72. BURTIN, P.: An example of atypical agammaglobulinemia (a case of severe hypogammaglobulinemia with increase of the beta-2-macroglobulin).
Rev.Franc.Etudes Clin.Biol. 6, 286-9 (1961)
73. BUSER, F.: IgA deficiency and susceptibility to infection.
J.Pediat. 73, 643-4 (1968)

74. BUSER, F., R.BÜTLER
and R.M.Du PAN: Susceptibility to infection and
IgA deficiency in the infant.
J.Pediat. 72, 29-33 (1968)
75. CAP, J. et al: Congenital atransferrinemia in a
11-month-old child.
Cesh.Pediat. 23, 1020-5 (1968)
76. CARAMIA, G. and
C.BENATTI: Agammaglobulinemia "7 S" or dys-
gammaglobulinemia Review of li-
terature and description of a case.
Minerva Pediat. 16, 492-9 (1964)
77. CARAMIA, G. and
F.MASSOLO: Sarcoidosis in childhood. Review
of literature and description of
a case with hypogammaglobulinemia.
Minerva Pediat. 19, 1398-408 (1967)
78. CASSIDY, J.T., A.BURT,
R.PETTY et al: Selective IgA deficiency in connec-
tive tissue disease.
New Engl.J.Med. 280, 275 (1969)
79. CASTALDI, P.A. and
J.CAEN: Platelet fibrinogen.
J.Clin.Path. 18, 579-85 (1965)
80. CASTELL, D.O.: Ascites in cirrhosis. Relative im-
portance of portal hypertension.
and hypoalbuminemia.
Amer.J.Dig.Dis. 12, 916-22 (1967)
81. CATTAN, A., L.SCHWAR-
ZENBERG, J.L.AMIEL
et al: Fibrinopenic syndrome in the course
of acute monoblastic leukemias.
Fibrinolytic potency of monoblasts.
Rev.Franc.Etud.Clin.Biol. 10,
617-24 (1965)

82. CATTAN, D., C.DEBRAY,
P.C.RABBE, M.SELIG-
MANN, C.MARCHE and
F.DANON: Duodéno-jéjunite infectieuse chro-
nique avec atrophie villositaire
subtotale et stéatorrhée par anti-
biothérapie prolongée. Carence iso-
lée en gamma-A-immunoglobuline sé-
rique et salivaire.
Bull.Mém.Soc.méd.Hop.Paris 117,
177-196 (1966)
83. CHANDRASEKHARAN, N.: An experimental study on the pa-
thogenesis of postoperative hypo-
albuminaemia.
Anst.New Zeal.J.Surg. 38, 292-7
(1969)
84. CHANDRA, R.K., B.KA-
VERAMMA and
J.F.SOOTHILL: Generalised non-progressive vac-
cinia associated with IgM deficien-
cy.
Lancet 1, 687-9 (1969)
85. CHAPTAL, J., R.JEAN,
H.BONNET, M.RONINET
et D.RIEU: Nouvelle forme de carence disso-
ciée en immunoglobulines (Hypo-
gamma, hypo-beta₂M, hyper-beta₂A
globulinémie).
Arch.franc.Pediat. 23, 553-561
(1966)
86. CHAPTAL, J., R.JEAN,
H.BONNET et al: Deficiency of anti-infections de-
fense mechanism in children.
3.IgA deficit and ataxia-telangi-
ectesia.
Arch.Franc.Pediat. 24, 112-3 (1967)

87. CHERNOF, D.:
Hypofibrinogenemia in scrub typhus. Report of a case.
New Eng.J.Med. 276, 1195-6 (1967)
88. CHETRICK, A.:
A case of acquired agammaglobulinemia: its association with bronchiectasis.
Conn.Med. 26, 701-4 (1962)
89. CHINI, A., A.CIRELLI
and G.TURBESSI:
Immunologic study on a splenectomized patient with isolated deficiency of IgM.
G.Mal.Infett. 19, 321-2 (1967)
90. CIMINO, R., C.RIC-
CARDI and P.BIANCHI:
Chronic lymphoid leukemia and hypogammaglobulinemia. Study of 20 patients ill for at least 3 years.
Minerva Med. 58, 3524-6 (1967)
91. CLAESSENS, H.J. and
E.M.VEYS:
Serum levels of immunoglobulins G, M and A in rheumatoid arthritis.
Rev.Rhum. 35, 635-41 (1968)
92. COHEN, N., D.PALEY
and H.D.JANOWITZ:
Acquired hypogammaglobulinemia and sprue: report of a case and review of the literature.
J.Mount.Sinai Hosp. (N.Y.) 28, 421-7 (1961)
93. COHEN, J., A.L.COHEN
and D.COHEN:
Agammaglobulinemia with steatorrhea and probable tuberculosis.
Prensa Med. Argent. 48, 2203-7 (1961)
- 94.COJA, N., G.FARKAS
and M.ONA:
Recurrent afibrinogenemia.
Zbl.Gynaek. 85, 852-5 (1963)

95. COLLINS-WILLIAMS, C.,
C.LAMENZA and
H.KOKUBU: Deficiency of IgA in serum and
respiratory secretions.
Canad.Med.Ass.J. 99, 1069-72 (1968)
96. CONN, H.O. and
R.QUINTILIANI: Severe diarrhea controlled by gam-
maglobulin in a patient with agam-
maglobulinemia, amyloidosis and
thymoma.
Ann.intern.Med. 65, 528-541 (1966)
97. CONN, H.O., H.BINDER
and B.BURNS: Pernicious anemia and immunologic
deficiency.
Ann.Intern.Med. 68, 603-12 (1968)
98. COZZA, G. and
H.GHISLANZONI: Immuno-electrophoretic research
relating to the low-complement
serums of dermatologic patients.
Folia Allerg (Roma) 13, 35-40
(1966)
99. CRABBE, P.A. and
J.F.HEREMANS: Lack of gamma A-immunoglobulin in
serum of patients with stea-
torrhea.
Gut 7, 119-127 (1966)
100. CRABBE, P.A. and
J.F.HEREMANS: Selective IgA deficiency with
steatorrhea. A new syndrome.
Amer.J.Med. 42, 319-26 (1967)
101. CRUCHAUD, A., F.S.RO-
SEN, J.M.CRAIG,
C.A.JANEWAY and
D.GITLIN: The site of synthesis of the
19 S gammaglobulins in dys-
gammaglobulinemia.
J.Exp.Med. 115, 1141 (1962)

102. CYR, D.P. and V.B.MEHTA: Disseminated intravascular clotting.
Med.Clin.N.Amer. 53, 301-7 (1969)
103. CZYZYK, A. and POIRIER, A.: Subacute atrophy of the liver and hypogammaglobulinemia.
Sem.Hop.Paris 37, 1884-90 (1961)
104. DATHE, I.: Pyoderma gangraenosum and thymoma with hypogammaglobulinemia.
Derm.Wschr.151, 1242-3 (1965)
105. DAVIS, J.A., E.D.WILLIAMS, J.MC.MICHAEL, J.G.AZZOPARDI, J.V.DACIE, J.R.HOBBS, C.PALLIS, J.W.LAWS, TIZARD, C.W.HARRISON, S.M.LEWIS and C.C.BOOOTH: A case of Swiss-typ agammaglobulinaemia and achondroplasia.
Brit.med.J. II, 1371-1374 (1966)
106. DAVIS, P.L. and V.COMPTON: Rheumatoid-like arthritis and myositis caused by disturbance in protein synthesis as a transient primary hypogammaglobulinemia.
Med.Times 90, 445-6 (1962)
107. DAWSON, A.M., R.WILLIAMS and H.S.WILLIAMS: Faecal P.V.P. excretion in hypalbuminaemia and gastrointestinal disease.
Brit.med.J. II, 667-670 (1961)
108. DE LELLIS, R.H., R.B.DOMECCQ and J.A.WINCKLER: Transitory primary hypogammaglobulinemia in infancy.
Arch.Argent.Pediat. 56, 145-51 (1961)
109. DEUTSCH, E., M.FISCHER and L.KUCSKO: So-called "Kasabach-MERRITT syndrome" in adults.
Beitr.Path.Anst. 130, 369-93 (1964)

110. DEUTSCH, E. und
E.ZWEYMÜLLER: Symptomatische Afibrinogenämie.
Z.Kinderheilk. 88, 347-364 (1963)
111. DIAMANT, M., P.KALLOS
and B.RUBENSOHN: Familial agammaglobulinemia.
Int.Arch.allergy. 19, 193 (1961)
112. DIECKMANN, B.: Tuberkulose und Sarkoidose bei
Agammaglobulinämie.
Bemerkungen zur Immunbiologie.
Ärztl.Wschr. 14, 911-914 (1959)
113. DIETZ, A.A., H.M.RUBIN-
STEIN and T.LUBRANO: Serum cholinesterase in analbu-
minemia.
Clin.Chem. 12, 25-7 (1966)
114. DLHOS, E., M.UHER,
R.SLUNSKY et al: Amniotic fluid embolism and afi-
brinogenemia as causes of death
during childbirth.
Gynaek.Rundsch. 6, 34-9 (1968)
115. DURAND, P. and
G.DE LUCA: Poliomyelitis in agammaglobuli-
nemic brothers and in hypogamma-
globulinemic subjects.
Minerva Pediat. 13, 1568-73 (1961)
116. EHRENGUT, W. und
J.EHRENGUT: Fieberkrämpfe bei Antikörper-
mangelzuständen.
Deutsch.med.Wschr. 89, 166-70
(1964)
117. EISEN, A.H., G.KAR-
PATI, T.LASZLO, F.AN-
DERMANN, J.P.ROBB and
H.L.BACAL: Immunologic deficiency in ataxia-
teleangiectasia.
New Engl.J.Med. 272, 18-22 (1965)

118. EISENBERG, S.: Postural changes in plasma volume in hypoalbuminemia.
Arch.intern.Med. 112, 544-549 (1963)
119. EISNER, J.W. and S.P.BRALOW: Intestinal lymphangiectasia with immunoglobulin A deficiency.
Amer.J.Dig.Dis.13, 1055-64 (1968)
120. ERIKSSON, S.: Pulmonary emphysema and alpha₁-antitrypsin deficiency.
Acta med.scand.175, 197-205 (1964)
121. ERIKSSON, S.: Studies in alpha₁-antitrypsin deficiency.
Acta med.scand.Vol. 177, Suppl.432 1-85 (1965)
122. ESCHER, F. and S.BARANDUN: The clinical manifestations of the antibody deficiency syndrome in the area of the ear, upper respiratory tract and bronchi.
Helv.Med.Acta 26, 392-409 (1959)
123. ESCHER, F. and S.BARANDUN: The antibody deficiency syndrome in otorhinolaryngological view.
Pract Otorhinolaryng.Basel 22, 248-68 (1960)
124. FADELL, E.J., R.W.DAME and J.L.WOLFORD: Chronic hypoalbuminemia and edema associated with intestinal lymphangiectasia.
Jama 194, 917-8 (1965)
125. FEINGOLD, M. and R.S.SCHWARTZ: IgA and partial deletions of chromosome 18.
Lancet 2, 1086 (1968)

126. FEINGOLD, M., R.S.
SCHWARTZ, L. ATKINS
et al: IgA deficiency associated with
partial deletion of chromosome 18.
Amer.J.Dis.Child. 117, 129-36 (1969)
127. FERREIRA, A.P.: A case of rupture of the marginal
sinus of the placenta complicated
by hypofibrinogenemia.
Rev.Clin.Inst.Matem. (Lisboa) 15,
61-9 (1965)
128. FERREIRA, H.C., M.P.
SILVA, L.G. MURAT et al: Fibrinogen-poor platelets as one
of the defects in Glanzmann pur-
pura.
Rev.Hosp.Clin.Fac.Med.S.Paulo 19,
293-300 (1964)
129. FERRI, R.G. and
H.C. FERREIRA: Immunochemical studies of the cir-
culating products of fibrinogeno-
lysis in certain pathological con-
ditions.
Vox Sang. 8, 356-62 (1963)
130. FINLEY, S.C., W.H. FIN-
LEY, T.A. NOTO et al: IgA absence associated with a
ring-18 chromosome.
Lancet 1, 1095-6 (1968)
131. FIREMAN, P., M. BOES-
MAN and D. GITLIN: Ataxia telangiectasia a dysgamma-
globulinemia with deficient
gamma₁A (beta₂A) globulin.
Lancet I, 1193-1195 (1964)
132. FISCHER, K., F. BLÄKER
and G. LANDBECK: Antibody deficiency due to long-
term cytostatic treatment of ma-
lignant tumors and acute leukoses
in childhood. Indications for gamma
globulin therapy.
Möchr.Kinderheilk. 115, 94-5 (1967)

133. FLÄHMIG, M. and U.SIEG: Contrykal as antifibrinolytic agent in obstetrics and gynecology.
Folia Haemat. (Leipzig) 88,
142-50 (1967)
134. FLEISCHHACKER, H. und
A.STACHER: Die Bedeutung der Fibrinolyse
für die Klinik.
Med.Klin. 57, 703-707 (1962)
135. FLEWETT, T.H. and
F.L.KER: A case of vaccinia necrosum
(or progressive vaccinia), with
severe hypogammaglobulinaemia,
treated with n-methyl isatin be-
ta-thiosemicarbazone (33 T 57).
J.Clin.Path. 16, 271-7 (1963)
136. FORBES, I.J. and
S.C.MILAZZO: A metabolic defect of the lympho-
cytes in a case of hypogammaglo-
bulinaemia.
Anst.Ann.Med. 14, 311-6 (1965)
137. FOUNTAIN, J.R. and
R.L.HOLMAN: Acquired fibrinogen deficiency
associated with carcinoma of
the bronchus.
Ann.Intern.Med. 52, 459-63 (1960)
138. FRANCOIS, R., D.ROSEN-
BERG, R.GREYSSSEL et al: Syndrome of recurrent infections
due to beta-2-A globulin defi-
ciency.
Arch.Franc.Pediat. 22, 913-27
(1965)
139. FRANKEN, E.: Anhidrotic form of ectodermal
dysplasia with hypogammaglobu-
linemia and properdin deficiency.
Derm.Wschr. 152, 841-5 (1966)

140. FRANKLIN, E.C., J.LOWEN-
Stein, B.BIGELOW et al: Heavy chain disease - a new
disorder of serum gamma-globu-
lins: report of the first case.
Amer.J.Med. 37, 332-50 (1964)
141. FRITZ, E.: Gleichzeitiges Vorkommen von
Autoaggressionskrankheiten des
Blutes und Antikörpermangel-
syndrom.
Münch.med.Wschr. 104, 1269-1272
(1962)
142. FUDENBERG, H.H. and
K.HIRSCHHORN: Agammaglobulinemia: the funda-
mental defect.
Science 145, 611-612 (1964)
143. FUDENBERG, H. and
A.SOLOMON: "Aquired agammaglobulinemia" with
auto-immune hemolytic disease:
graft-versus-host reaction?
Vox sang. 6, 68-79 (1961)
144. FUDENBERG, H., J.L.GER-
MAN III and H.K.KUNKEL: Der Rheumafactor bei Agamma-
globulinämie.
Arthr.and rheum. 6, 565-88 (1962)
145. GADRAT, J., J.MONNIER,
A.DE LAUDE et al: Agammaglobulinemia in an adult
with splenomegaly. (Electron
microscope examination of the
spleen).
J.Franc.Med.Chir.Thorax 20,
223-7 (1966)
146. GAFNI, J., D.MICHAELI
and H.HELLER: Idiopathic aquired agammaglobu-
linemia associated with thymoma.
Report of two cases and review
of literature.
New.Engl.J.Med. 263, 536-41 (1960)

147. GANROT, P.O., C.-B.LAU-
RELL and S.ERIKSSON: Obstructive lung disease and trypsin inhibitors in alpha₁ antitrypsin deficiency.
Scand.J.clin.Lab.Invest. 19,
205-208 (1967)
148. GANS, H. and B.H.TAN: Alpha₁-antitrypsin, an inhibitor for thrombin and plasmin.
Clin.chim.Acta (Amst.) 17,
111-117 (1967)
149. GARCIA, R., R.RUBIO
and C.PAREDES: Transitory physiological fibrinogenopenia of childbirth.
Bol.Soc.Chil.Obstet.Ginec.24,
306-18 (1959)
150. GEHRMANN, G. und
G.ENGSTFELD: Thymom und Agammaglobulinämie.
Dtsch.med.Wschr. 90, 1328-1330
(1965)
151. GEWURZ, H., R.J.PICKE-
RING, G.NAFF et al: Decreased properdin activity in Swiss-type lymphopenic agammaglobulinemia.
Lancet 1, 982 (1968)
152. GEWURZ, H., A.R. PAGE,
R.J.PICKERING et al: Complement activity and inflammatory neutrophil exudation in man. Studies in patients with glomerulonephritis, essential hypocomplementemia and agammaglobulinemia.
Int.Arch.Allerg. 32, 64-90 (1967)
153. GEWURZ, H., R.J.PICKE-
RING, L.H.MUSCHEL, S.E.
MERGENHAGEN and R.A.
GOOD: Complement dependent biological functions in complement deficiency in man.
Lancet II, 356-360 (1966)

154. GEYER, G. und E.KEIBL: Über Fälle von chronischer lymphatischer Leukämie mit Hypogammaglobulinämie und besonderer Anfälligkeit für Infektionen.
Wien.Z.inn.Med. 43, 223-231 (1962)
155. GIEDION, A., and J.J.SCHEIDEGGER: Kongenitale Immunparese bei Fehlen spezifischer Beta₂-Globuline und quantitativ normalen Gamma-Globulinen.
Helv.Ped.Acta 12, 421 (1957)
156. GIEDION, A.: Kongenitale Immunparese bei Fehlen spezifischer Beta₂-Globuline.
Bull.Schw.Akad.Med.Wiss. 14, 204 (1958)
157. GITLIN, D., F.S.ROSEN and J.G.MICHAEL: Transient 19 S gammaglobulin-deficiency in the newborn infant, and its significance.
Pediatrics 31, 197-208 (1963)
158. GITLIN, D. and C.A.JANEWAY: Genetic alterations in plasma proteins of man.
In: PUTNAM, F.W.: The plasma proteins. Academic Press, New York (1960)
159. GLANZMANN, E. und P.RINIKER: Essentiellen Lymphozytenthese.
Ann.Paediat., Basel 175, 1 (1950)
160. GLOWATZKI, G.: Die Haptoglobine.
Med.Klinik 2, 1757-60 (1962)
161. GOFMAN, G.E. and E.M.INZIM: Amniotic fluid embolism, associated afibrinogenemia and acute renal failure.
Akush.Ginek. 39, 85-9 (1963)

162. GOLDBERG, L.S., E.V.BAR-
NETT and H.H.FUDENBERG: Selective absence of IgA:
a family study.
J.Lab.Clin.Med. 72, 204-12 (1968)
163. GOLDFARB, A.A. and
H.FUDENBERG: Hypogammaglobulinemia and its
relationship to the allergic
diathesis.
New York J.Med. 61, 2721-31 (1961)
164. GOLDFISCHER, S.: The localization of copper in
the pericanalicular granules of
liver in Wilson's disease.
(Hepatolenticular degeneration.)
Amer.J.Path. 46, 977-983 (1965)
165. GOLDMANN, A.S., S.E.
RITZMANN and E.W.
HOUSTON: Dysgammaglobulinemic antibody
deficiency syndrom. Increased
gamma-M-globulins and decreased
gamma-G- and gammaA-globulins.
J.Pediat. (St.Louis) 70, 16-27
(1967)
166. GOLDSTEIN, D.P. and
D.E.REID: Circulating fibrinolytic activi-
ty - a precursor of hypofibrino-
genemia following fetal death
in utero.
Obstet.Gynec. 22, 174-80 (1963)
167. GOOD, R.A. and S.J.ZAK: Disturbances in gamma globulin
synthesis as experiments of
nature.
Pediatrics 18, 109 (1956)
168. GOOD, R.A. and J.ROT-
STEIN: Rheumatoid arthritis and agamma-
globulinemia.
Bull.Rheum.Dis. 10, 203-6 (1960)

169. GOOD, R.A., W.D.KELLY,
J.ROTSTEIN and R.L.VARLO: Immunological deficiency di-
sease. Agammaglobulinemia, hy-
pogammaglobulinemia, Hodgkin's
disease and sarcoidosis.
Progr.Allerg. 6, 187-319 (1962)
170. GOOD, R.A., H.VENTERS,
A.R.PAGE and T.A.GOOD: Diffuse connective tissue di-
seases in childhood with a spe-
cial comment on connective tis-
sue diseases in patients with
agammaglobulinemia.
J.Lancet 81, 192-204 (1961)
171. GOODMAN, D.H., R.S.SMITH
and W.T.NORTHEY: Hypogammaglobulinemia, allergy
and absence of intrinsic factor.
J.Allergy 40, 131-134 (1967)
172. GOODWIN, D.P., J.S.CAL-
NAN and J.A.McBRIDE: Benign hypertrophy of the mas-
seter muscles associated with
hypofibrinogenaemia. A case
report.
Brit.J.Plasm.Surg. 20, 441-5
(1967)
173. GOTTLIEB, A., N.WISCH
and J.ROSS: Familial hypohaptoglobinemia.
A genetically determined trait
segregating from glucose-6
phosphate dehydrogenase defi-
ciency.
Blood 21, 129-140 (1963)
174. GOTTLIEB, A.J., J.ROSS,
M.GREENBERG and N.WISCH: Hypohaptoglobulinaemia in an
American Negrofamily.
Nature (Lond.) 197, 1212-1215
(1963)

175. GOULSTON, K. and D.STEPHEN: Nodular lymphoid hyperplasia of the small intestine associated with hypogammaglobulinemia. *Anst.Radiol.* 12, 225-7 (1968)
176. GROSS, R., G.SCHWICK, N.LANG, D.NIES, B.RAHN, M.BECKER and H.HENGST-MANN: Untersuchungen an einer angeborenen Afibrinogenämie. Zur Rolle der Blutgerinnung bei der Blutstillung. *Klin.Wschr.* 41, 695-706 (1963)
177. GRYBOSKI, J.D., T.W. SELF, A.CLEMENTT et al: Selective immunoglobulin A deficiency and intestinal nodular lymphoid hyperplasia: correlation of diarrhea with antibiotics and plasma. *Pediatrics* 42, 833-7 (1968)
178. GUGLER, E. and E.LUESCHER: Congenital afibrinogenemia. *Ann.Paediat. (Basel)* 200, 125-7 (1963)
179. GUGLER, E. and S.BARANDUN: The pulmonary manifestations of the antibody deficiency syndrome. *J.Franc.Med.Chir.Thorac.* 20, 201-5 (1966)
180. HADDAD, Z.H., R.F.ALLEN and J.W.TOWNER: IgA, IgM, and partial deletion of chromosome 18. *Lancet* 1, 678 (1969)
181. HALBRECHT, I.: Fibrinolysis as a cause of afibrinogenemia in obstetrics. *Dafrim Refuim* 22, 5-19 (1963)

182. Halliday, G.J. and W.MULLIGAN: Parasitic hypoalbuminaemia: studies on type II ostertagiasis of cattle.
Res.Vet.Sci. 9, 224-30 (1968)
183. HANICKI, Z., M.HANICKA and H.REMBIESOWA: Immunologic aspects of ataxia-telangiectasia.
Int.Arch.Allerg. 32, 436-52 (1967)
184. HANICKI, Z.: On the so-called primary acquired syndrome of immunological deficiency.
Przegl.Lek. 25, 259-60 (1969)
185. HANICKI, Z., J.HAWIGER and T.STRUZIK: On some new differentialdiagnostic aspects of the antibody deficiency syndrome and mucoviscidosis.
Folia med.cravoc. 5, 41-51 (1963)
186. HANICKI, Z., J.HAWIGER and T.STRUZIK: Das Antikörpermangelsyndrom und die Mucoviscidosis.
Wien.Klin.Wschr. 75, 862-863 (1963)
187. HASSELBACK, R., R.B.MARION and J.W.THOMAS: Congenital hypofibrinogenemia in five members of a family.
Canad.med.Ass.J. 88, 19-22 (1963)
188. HÄSSIG, A., J.F.BOREL, P.AMMANN, M.THÖNI and R.BÜTLER: Essentielle Hypokomplementämie.
Path. et Microbiol. (Basel) 27, 542-547 (1964)
189. HATHAWAY, W.E., J.H.GITHENS, W.R.BLACKBURN, V.FULGINITI and C.H.KEMPE: Aplastic anemia, histiocytosis and erythrodermia in immunologically deficient children. Probable human runt disease.
New.Engl.J.Med. 273, 953-958 (1965)

190. HAUSMANN, K.: Verlauf und Therapie der Sekundärinfektion bei Patienten mit schwerer Granulozytopenie oder Hypogammaglobulinämie. Folia haemat. (Frankfurt a.M.) N.F. 6, 300-302 (1961)
191. HAVEY, G.T., C.E.RUPE, R.I.McLAUGHRY: Analbuminemia with the nephrotic syndrome. Henry Ford Hosp.Med.Bull. 7, 194-201 (1959)
192. HAVRANEK, F. and J. UHER: Afibrinogenemia after expulsion of a dead fetus. Cesk.Gynek. 43, 761-2 (1964)
193. HAWORTH, J.C., J.HOOGSTRATEN and H.TAYLOR: Thymic alymphoplasia. Arch.Dis.Child. 42, 40-54 (1967)
194. HEILMEYER, L., H.MERKER, H.P.WETZEL, D.KLEMM, P.BURMEISTER and R.HAAS: Atransferrinämie bei nephrotischem Syndrom mit besonderer Berücksichtigung des Eisen- und Eiweißstoffwechsels. Dtsch.med.Wschr. 90, 1649-1656 (1965)
195. HEILMEYER, L., W.KELLER, O.VIVELL, K.BETKE, F.WÖHLER and W.KEIDERLING: Die kongenitale Atransferrinämie. Schweiz.med.Wschr. 91, 1203 (1961)
196. HEILMEYER, L.: Die Atransferrinämie. Acta haemat. (Basel) 36, 40-49 (1966)
197. HEILMEYER, L., H.MERKER and H.P.WETZEL: Transferrin deficiency associated with nephrotic syndrome. German Med.Monthly 11, 219-23 (1966)

198. HEILMEYER, L., W.KELLER,
O.VIVELL, W.KEIDERLING,
K.BETKE, F.WOEHLER and
H.E.SCHULTZE: Congenital atransferrinemia in a
7 years-old-girl.
Deutsch.med.Wschr. 86, 1745-51
(1961)
199. HENNEMANN, H.H. and
I.RENTSCH: Idiopathic autoimmune hemolytic
anemia with hypogammaglobulinemia.
Klin.Wschr. 46, 156-7 (1968)
200. HEREMANS, J.: Les globulines sériques du
système gamma.
Arscia, Bruxelles et Masson et Cie,
Paris 1960
201. HERZKA, H.: Hemangioma with thrombocytopenia
and fibrinogen deficiency in the
newborn.
Schweiz.Med.Wschr. 96, 383-6 (1966)
202. HILLMAN, R.S. and
L.L.Phillips: Clotting-fibrinolysis in a
cavernous hemangioma.
Amer.J.Dis.Child. 113, 649-53
(1967)
203. HITZIG, W.H., Z.BOSCH
H.und H.HUSER: Agammaglobulinämie und A-Lympho-
cytose mit Schwund des lympho-
tischen Gewebes.
Helv.paed.Acta 13, 551 (1958)
204. HITZIG, W.H. und
H.Willi: Hereditäre lympho-plasmocytäre
Dysgenese (Alymphocytose mit
Agammaglobulinämie).
Schweiz.med.Wschr. 91, 1925 (1961)
205. HITZIG, W.H., S.BARAN-
DUN und H.COTTIER: Die Schweizerische Form der
Agammaglobulinämie.
Ergebn.inn.Med.Kinderheilk.N.F.
27, 79-154 (1968)

206. HITZIG, W.H.: Immunität und Geburt.
Schweiz.med.Wschr. 91, 1093 (1961)
207. HITZIG, W.H.: Die Plasmaproteine der klinischen
Medizin.
Springer Berlin Heidelberg (1963)
208. HITZIG, W.H. und
A.GIEDION: Fehlen spezifischer beta-Globulin-
fraktionen unter dem klinischen
Bild der Immunparalyse.
Proc.Congr.Europ.Soc.Haemat. 6,
47 (1957)
209. HO, K.L., I.C.LU,
K.T.SHAO et al: A study with S 35-methionine on
the mechanism of hypoalbuminemia
in late stage schistosomiasis.
Acta Physiol.Sinica 26, 151-6 (1963)
210. HOEDT-RASMUSSEN, K.
and S.JARNUM: Investigations of postoperative
hypoalbuminaemia.
Acta chir.scand. 122, 459-465
(1961)
211. HOFFBRAND, B.I.: Idiopathic acquired hypogammaglo-
bulinaemia with melanosis, asso-
ciated with sibship immunoglobu-
lin abnormalities and ankylosing
spondylitis.
Postgrad Med.J. 40, 209-11 (1964)
212. HOLLANDER, C.S.,
G.BERNSTEIN and
J.H.OPPENHEIMER: Abnormalities of thyroxine bin-
ding in analbuminemia.
J.Clin.Endocr. 28, 1064-6 (1968)
213. HOLLARD, D. and
L.KOLODIE: Hypofibrinogenemia in the course
of cirrhoses. A biologic study.
Nouv.Rev.Franc.Hemat. 8, 131-5
(1968)

214. HOLTZMAN, N.A., M.A.
NAUGHTON, F.L. IBER
et al: Ceruloplasmin in Wilson's disease.
J.Clin.Invest. 46, 993-1002 (1967)
215. HONG, R., W.K.SCHU-
BERT, E.V. FERRIN and
C.D. WEST: Antibody deficiency syndrome asso-
ciated with beta-2 macroglobuli-
nemia.
J.Pediat. (St.Louis) 61, 831-842
(1962)
216. HOTTINGER, A.: Non-appearance of hemolysis in
hemolytic disease of a newborn
caused by complement deficiency.
Helv.Paediat.Acta 16, 723-9 (1961)
217. HUMPHREY, J.H.: Serum albumin concentration in
analbuminaemia and its immunolo-
gical significance.
Nature (Lond) 187, 304-5 (1960)
218. HUNTLEY, C.C., D.P.
THORPE, A.D. LYERLY
and W.M. KELSEY: Rheumatoid arthritis with IgA
deficiency.
Amer.J.Dis.Child. 113, 411-418
(1967)
219. HUNTLEY, C.C., J.W.
LAFFERTY and
A. LYERLY: Antibody deficiency syndrome with
increased gamma₁M (B₂M) globulins
and absent gamma₁A (B₂A) globulins
and gamma₂(G) globulins.
Pediatrics 32, 407-415 (1963)
220. INNOCENTI, E., C. MO-
RINI and L. MELINI: The hypogammaglobulinemic syndrome
caused by malnutrition.
Gazz.Int.Med.Chir. 68, 705-18 (1963)

221. ISRAEL-ASSELAIN, R.,
J.CHEBAT, D.UZZAN et al: Study of 5 cases of agammaglobulinemia with bronchopulmonary manifestations.
J.Franc.Med.Chir.Thorac. 20,
177-90 (1966)
222. ISRAEL-ASSELAIN, R.,
J.CHEBAT, P.BURTIN
and P.TEIL: Un cas d'agammaglobulinémie avec
bronchiectasies et eczéma allergique.
Bull.Mém.Soc.méd.Hop.Paris, Sér.
4, 76, 513-18 (1960)
223. JACOBI, J.E., A.Mac
GREGOR and P.B.BOOOTH: Constitutional hypofibrinogen-
aemia associated with haemorrhagic episodes: a report of two
cases.
Med.J.Anst. 2, 126-8 (1966)
224. JACOBS, J.C., A.de CA-
POA, E.Mc GILVRAV et al: Complement deficiency and chromosomal breaks in a case of
Swiss-type agammaglobulinaemia.
Lancet 1, 499-503 (1968)
225. JAEGER, M. and R.LAPP: Chronic lymphoid leukemia with
double-paraprotein Waldenström's
syndrome and antibody deficiency
syndrome.
Schweiz.med.Wschr. 97, 1461-2
(1967)
226. JANEWAY, C.A. and
D.GITLIN: The gamma globulins.
Advances in Pediatrics 9, 65
(1957)
227. JANEWAY, C.A.: Diagnosis of hypogammaglobulinemia.
Jama 180, 320-1 (1962)

228. JARNUM, S., J.M.GLE-
NERT, S.BRYDE-ANDERSEN
et al: Hypoalbuminemia and albumin trans-
port in the intestinal tract.
Bull.Soc.Int.Chir. 23, 183-7 (1964)
229. JARNUM, S. and
M.SCHWATZ: Hypoalbuminemia in gastric carci-
noma.
Gastroenterology 38, 769-776 (1960)
230. JEEJEEBHOY, K.N.: Hypoanabolic hypoalbuminaemia in
gastro-intestinal disease.
Brit.med.J. I, 30-35 (1964)
231. JEEJEEBHOY, K.N.: Cause of hypoalbuminaemia in pa-
tients with gastrointestinal and
cardiac disease.
Lancet I, 343-348 (1962)
232. JENSEN, T.S.: Ein Fall von Hypogammaglobulinämie.
Idiopathische erworbene Hypogamma-
globulinämie.
Ugeskr.Laeg. 123, 578-581 (1961)
233. JEUNET, F.: Thymome et syndrome de carence en
immunoglobulines.
Schweiz.med.Wschr. 95, 1419-1420
(1965)
234. JIMENEZDIAZ, C., J.M.
LINAZASORO and
G. De RABAGO: The hypoalbuminemia with edemas
and its mechanism in constrictive
pericarditis. Clinical and experi-
mental study.
Bull.Inst.Med.Res.(Madr.) 13,
128-32 (1960)
235. JIMENEZDIAZ, C., J.M.
LINAZASORO, E.LÓPEZ-GAR-
CIA and J.RAMIREZ-GUE-
DES: Of hypoalbuminemia in pericarditis:
its mechanism and consequences. Re-
search with marked proteins on ra-
pidity of loss renovation of albu-
min in plasma.
Bull.Inst.Med.Res.(Madr.) 13, 119-27

236. JOHNSON, R.L., P.P.VA-
NARSDAL jr., A.D.TOBIE
et al: Adult hypogammaglobulinemia with
malabsorption and iron deficiency
anemia.
Amer.J.Med. 43, 935-43 (1967)
237. JOSEY, W.E. and
G.SZEIKLIES: Hypofibrinogenemia and presumptive
Schwartzman reaction in septic
abortion.
Jame 184, 502-4 (1963)
238. KATO, Y., T.FUNAZU,
N.MIYAMOTO et al: On a cause of postoperative tran-
sient hypoalbuminemia inadequacy-
ness of homologous serum albumin
for the host.
Acta Tuberc.Jap. 15, 84-94 (1966)
239. KAY, H.E.: The Thymus in immune deficiency.
Proc.Roy.Soc.Med. 61, 889-90 (1968)
240. KEIDERLING, W.: Transferrin und die Atransferrin-
ämien.
Verh.dtsch.inn.Med. 70, 273-287
(1964)
241. KELLER, H.M. und
S.BARANDUN: Die hämatologischen Befunde beim
Antikörpermangelsyndrom.
Helv.med.Acta 26, 368-391 (1959)
242. KLAASSEN, C.H.: Chlorosis and hypogammaglobuli-
nemia.
Nederl.T.Geneesk. 109, 642-5 (1965)
243. KLEMPERER, M.R., H.C.
WOODWORTH, F.S.RENSO
and K.F.AUSTEN: Hereditary deficiency of the se-
cond component of complement (C'2)
in man.
J.Clin.Invest. 45, 880-890 (1966)

244. KLEMPERER, M.R.: Hereditary deficiency of the second component of complement in man: an immunochemical study. J.Immun. 102, 168-71 (1969)
245. KLEMPERER, M.R., V.H. DONALDSON and F.S.ROSEN: Effect of C'1 esterase on vascular permeability in man: studies in normal and complement-deficient individuals and in patients with hereditary angioneurotic edema. J.Clin.Invest. 47, 604-11 (1968)
246. KLEMPERER, M.R., K.F. AUSTEN and F.S.ROSEN: Hereditary deficiency of the second component of complement (C'2) in man: further observations on a second kindred. J.Immun. 98, 72-8 (1967)
247. KNAPIK, Z., Z.RUD-KOWSKI, J.WŁODAR-CZYKOWA et al: Agammaglobulinemia during the course of malignant granuloma. Pol.Tyg. Lek. 23, 2016-7 (1968)
248. KOBAYASHI, A.: Case of hypocomplementemic chronic glomerulonephritis. Acta paediat.Jap. 73, 1-9 (1969)
249. KOLTAY, M., E.DUX, R.BACKHAUSZ and L.MOLNAR: Immunologische und hämatologische Untersuchungen bei mit wiederkehrender Agranulozytose einhergehender Agammaglobulinämie. Helv.paediat.Acta 15, 280-298 (1960)
250. KOLTAY, M. und R.BACKHAUSZ: Ein Fall von Agammaglobulinämie und Bronchiektasie im Kindesalter. Ztschr.Kinderheilk.82, 50 (1959)

251. KOLTAY, M., R.BACKHAUSZ,
L.SZABO, G.BATORY und
M.E.NAGY: Isolierter beta₂A-Globulinmangel
und partielles Antikörpermangel-
syndrom.
Z.Kinderheilk.89, 251-263 (1964)
252. KOREN, Z., H.ZUCKER-
MAN and A.BRZEZINSKI: Placenta previa accreta with
afibrinogenemia. Report of 3 cases.
Obstet.Gynec.(N.Y.)18, 138-45
(1961)
253. KORINEK, J.: Contribution to the demonstration
of dyshaptoglobinemia and hemo-
pexin deficiency in blood.
Cas.Lek.Cesk. 105, 373-7 (1966)
254. KONTSOULIERIS, E.: Purpura with hypogammaglobuline-
mia.
Lancet 2, 1301-2 (1968)
255. KREBS, A. and
K.SCHWARZ: Rapid development of skin cancer
in chronic lymphatic leukemia
with immunobiological disorders.
Dermatologica (Basel) 127, 52-61
(1963)
256. KREPLER, P., C.STEF-
FEN, I.FECKER und
R.TIMPL: Klinische, serologische und
immunchemische Beobachtungen und
Untersuchungen bei einem Fall von
agammaglobulinämischen Antikör-
permangelsyndrom mit Agranulo-
zytose.
Wien.klin.Wschr. 77, 145-149
(1965) u.Bilder 153
257. KUEPPERS, F., W.A.
BRISCOE and A.G.BEARN: Hereditary deficiency of serum
alpha-1 antitrypsin.
Science 146, 1678-9 (1964)

258. KUEPPERS, F.: Immunologic assay of alpha-1 antitrypsin in deficient subjects and their families. Humangenetik 5, 54-58 (1967)
259. KUEPPERS, F. and A.G.BEARN: A possible experimental approach to the association of hereditary alpha-1 antitrypsin deficiency and pulmonary emphysema. Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.)121, 1207-1209 (1966)
260. KÜHN, R.A.: Beta-paraproteinoase (atypische Makroglobulinämie) und Hypo-gamma-globulinämie bei Bronchialkarzinom. Z.ges.inn.Med.15, 977-978 (1960)
261. KÜNZER, W.: Zur Problematik der perinatalen Blutungsübel. Deutsch.med.Wsch. 91, 793-801 (1966)
262. KUSHNER, D.S., A.DUBIN, W.P.DANLON and D.BRONSKY: Familial hypogammaglobulinemia; splenomegaly and leukopenia. With a review of the etiological factors of the hypogammaglobulinemias. Amer.J.Med. 29, 33-42 (1960)
263. KUSKA, J. and F.KOKOT: A case of hypogammaglobulinemia in chronic aleukemic myelocytic leukemia. Pol.Tyg.Lek. 19, 1007-8 (1964)
264. LABI, M.: Protein-losing enteropathy. Harefuah 61, 158-61 (1961)

265. LAGRUE, G., BRECY, H.,
J. BARIETY et al: Determination of the fractions of
complement (C'1, C'2, C'3, C'4)
in hypocomplementary glomerulo-
pathies.
Rev. Franc. Etud. Clin. Biol. 12,
990-5 (1967)
266. LAMY, M., J. FREZAL,
J. POLONOVSKI et
J. REY: L'absence congenitale des beta-
lipoprotéines.
Presse Méd. 69, 1511 (1961)
267. LAURELL, C.-B. and
S. ERIKSSON: Hypo-alpha₁-Antitrypsinämie.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70,
537-539 (1964)
268. LAURELL, C.-B. and
S. ERIKSSON: The serum alpha₁-antitrypsin in
families with hypo-alpha₁-anti-
trypsinemia.
Clin. chim. Acta (Amst.) 11, 395-398
(1965)
269. LAURELL, C.-B. and
S. ERIKSSON: The electrophoretic alpha₁-globulin
pattern of serum in alpha₁-anti-
trypsin deficiency.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 15,
132-140 (1963)
270. LAWS, W.C., R.A. BO-
HANNON and A.J. RO-
BINSON: Acute promyelocytic leukemia with
hypofibrinogenemia.
Calif. Med. 109, 109-123 (1968)
271. LEE, F.I., G.C. JEN-
KINS, D.T.D. HUGHES
and G. KAZANZIS: Pernicious anaemia, myxoedema and
hypogammaglobulinaemia; a family
study.
Brit. med. J. I, 598-602 (1964)

272. LEE, J.H.jr. and R.F.KIRK: Pregnancy associated with giant hemangiomas, thrombocytopenia, and fibrinogenopenia (Kasabach-Merritt syndrome). Report of a case. *Obstet.Gynec.* 29, 24-9 (1967)
273. LEVINA, G.Ia.: On the localization of copper in the brain in hepatolenticular degeneration. *Zh.Nevropat.Psikhiat.Korsahov* 67 990-3 (1967)
274. LIEBER, E., K.HIRSCHHORN and H.H.FUDENBERG: Response of agammaglobulinaemic lymphocytes in mixed lymphocyte culture. *Clin.exp.Immun.* 4, 83-91 (1969)
275. LINSK, J.A. and C.K.MURRAY: Erythrocyte aplasia and hypogammaglobulinemia. Response to steroids in a young adult. *Ann.intern.Med.* 55, 831-836 (1961)
276. LOFFLER, W., F.WUHRMANN and Ch.WUNDERLY: Les hypoprotéinémies. Methodes d'investigation et signification clinique. *Ass.Med.Franc.* 27, 91 (1949)
277. LOGHEM, van J.J., M.van der HART, M.MOES et al: Increased red cell destruction in the absence of demonstrable antibodies in vitro. *Transfusion* 5, 525-32 (1965)
278. LOHSS, F. und H.OTT: Immunbiologische Untersuchungen zum Nachweis von Analbuminspuren im Albuminserum. *Dtsch.Arch.klin.Med.* 206, 426-437 (1960)

279. LOPEZ, V., OETLIKER, O.,
J.P.COLOMBO und R.BÜT-
LER: Ein Fall von familiären alpha₁-
Antitrypsin-Mangel.
Helv.paediat.Acta 19, 296-303
(1964)
280. LYSANOWICZ-CZOCZRA, Z.,
T.BERLINSKI and
Z.WYSOKINSKI: Acute paramyelocytic leukemia
with fibrinogen deficiency.
Pol.Tyg.Lek. 23, 1147-8 (1968)
281. MADSEN, P. and
A.HAGEN: Fibrinolysis and hypofibrinogen-
aemia after strumectomy.
Nord.Med. 67, 446-447 (1962)
282. MÄRKI, H.H. and
A.WICK: Transitorische Hypogammaglobu-
linämie nach Goldtherapie.
Schweiz.med.Wschr. 94, 131-133
(1964)
283. MALL, M. and H.STAMM: Amniotic fluid embolism and post-
partum afibrinogenemia.
Gynaecologia (Basel) 156, 27-35
(1963)
284. MARANO, R., G.PASTORE,
C.STRADA et al: Malabsorption syndrome and
funicular myelosis in a patient
with absence of gamma-A and gam-
ma-M immunoglobulins in the blood.
Policlinico (Prat) 73, 1701-13
(1966)
285. MARX, R., GEORGII, A.
und H.JAHRMÄRKER: Schwere idiopathische, erworbene
Hypofibrinogenämie mit makrosko-
pischer Blut-Ungerinnbarkeit und
tödlicher Blutungsdiathese.
Zbl.allg.Path.path.Anat. 104,
409-419 (1963)

286. MASOPUST, J. and
G.Volna: Changes of gammaglobulin in childhood. II. Hypogammaglobulinemia in eczema in children.
Cesk.Pediat. 15, 289-95 (1960)
287. MATTHEWS, R.J.: Idiopathic autoimmune hemolytic anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura associated with diffuse hypergammaglobulinemia, amyloidosis, hypoalbuminemia and plasmacytosis.
Amer.J.Med. 39, 972-84 (1965)
288. MCCARTHY, C.F., W.I.
Austad and A.E.A.READ: Hypogammaglobulinemia and steatorrhea.
Amer.J.dig.Dis., N.S. 10, 945-957 (1965)
289. McKUSICK, V.A. and
H.E.CROSS: Ataxia-telangiectasia and Swiss-type agammaglobulinemia. Two genetic disorders of the immune mechanism in related Amish sibships.
Jama 195, 739-45 (1966)
290. MEINDOK, H.: Diagnostic significance of hypoalbuminemia.
J.Amer.Geriat.Soc. 15, 1067-71 (1967)
291. METTERS, J.S. and
R.W.TAYLOR: Fulminating pelvic carcinoma associated with hypogammaglobulinaemia.
Proc.Roy.Soc.Med. 61, 679 (1968)
292. MILLER, D.G.: Patterns of immunological deficiency in lymphomas and leukemias.
Ann.Intern.Med. 57, 703-16 (1962)

- 293a MILLER, M.E. and
K.HUMMERLER:
Thymic dysplasia ("Swiss agamma-
globulinemia").
I. Graft versus host reaction follo-
wing bone-marrow transfusion.
J.Pediat. (St.Louis) 70, 730-736
(1967)
- 293b MILLER, M.E. and
K.HUMMERLER:
Thymic dysplasia ("Swiss agamma-
globulinemia").
II. Morphology and functional ob-
servations.
J.Pediat. (St.Louis) 70, 737-744
(1967)
294. MONGES, A., E.GERIN,
J. BOYER and
E.GASCARD:
Apropos of a case of congenital
agammaglobulinemia in a 19 year-
old adolescent.
Marseille Med. 99, 637-41 (1962)
295. MONTGOMERY, D.A., D.W.
NEILL and E.B. DOWDLE:
Idiopathic hypoalbuminaemia.
Clin.Sci. 22, 141-54 (1962)
296. MÜLKE, G. und
H.ZEISEL:
Beobachtungen von transitorischer
"idiopathischer" Hypoproteinämie -
Typ Hypalbuminämie.
Arch.Kinderheilk. 162, 71-76 (1960)
297. MÜLLER-EBERHARD, H.J.: Isolation and description of pro-
teins related to the human com-
plement system.
Acta Soc.Med.Upsaliensis 66, 152
(1961)
298. MOURIDSEN, H.T. and
M.FABER:
Accumulation of serum-albumin at
the operative wound site as a cause
of postoperative hypoalbuminaemia.
Lancet 2, 723-5 (1966)

299. MURRAY, jr., R.F., J.C.
ROBINSON and S.VISNICH: Observations on the inheritance
of hypohaptoglobulinemia.
Acta genet. (Basel) 16, 113-121
(1966)
300. MUSTIER, M.J.:
Apropos of 2 cases of fibrino-
lysis associated with a low
insertion of the placenta.
Bull.Fed.Gynec.Obstet.Franc. 16
382-7 (1964)
301. NACHMAN, R.L. and
A.J.MARCUS:
Immunological studies of proteins
associated with the subcellular
fractions of thrombasthenic and
afibrinogenaemic plateletes.
Brit.J.Haemat. 15, 181-189 (1968)
302. NILSSON, I.M., J.E.
NILEHN, S.CRONBERG
and G.NORDEN:
Hypofibrinogenaemia and massive
thrombosis.
Acta med.scand. 180, 65-76 (1966)
303. NITZBERG, S.I. and
W.DAMESHEK:
Fibrinolysis and hypofibrino-
genemia in acute aleukemic
myeloblastic leukemia with
chloroma.
Bull.Tufts New Engl.Med.Enst. 6,
43-56 (1960)
304. O'CONNELL, E.J., P.EN-
RIQUEZ, J.W.LINMAN, G.J.
GLEICH and F.C.McDUFFIE: Absence of activity of first
component of complement in man:
association with thymic alympho-
plasia and defective inflamma-
tory response.
J.Lab.clin.Med. 70, 715-724 (1967)

305. OHLER, W.G.A., J.FI-SCHER, W.ENDERS and B.KIKILLUS: Hypofibrinogenämische hämorrhagische Diathese bei Prostatakarzinom. Dtsch.med.Wschr. 91, 119-124 (1966)
306. OLIVA, G., G.DOMINICI, P.LATINI et al: Atransferrinemic nephrotic syndrome. Clinical contribution and etiopathogenetic evaluation. Minerva Med. 59, 1297-309 (1968)
307. OPITZ, H. and M.FREI: Über eine neue Form der Pseudohämophilie. Jb.Kinderheilk. 94, 374 (1921)
308. OFRANOS, C. and H.G.MEIERS: Unusual epitheloid cell granulomatosis of the skin in hypogammaglobulinemia. Differential diagnosis and literature review. Dermatologica (Basel) 136, 65-84 (1968)
309. OSVATH, P. and M.KOLTAY: Allergic bronchial asthma. IgA-beta 2 A deficiency. Orv.Hetil. 108, 1878-9 (1967)
310. OTT, H.: Albuminbildung bei Analbuminämie. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 67, 311-315 (1962)
311. PAGE, A.R., A.E.HANSEN and R.A.GOOD: Occurrence of leukemia and lymphoma in patients with agammaglobulinemia. Blood 21, 197-206 (1963)
312. PATAKFALVI, A., R. BACKHAUSZ and J.LAJOS: Antibody deficiency syndrome associated with plasmocytoma. Orv.Hetil. 109, 188-92 (1968)

313. PATZELT, F.: Report on a case of idiopathic, isolated and acquired hypogammaglobulinemia with antibody deficiency syndrome.
Deutsch.Gesundh.Wes. 16, 724-7 (1961)
314. PELTIER, A., F.COSTE and F.DELBARRE: Etudes sur le complément hémolytique dans certaines maladies ostéo-articulaires. Résultats d'ensemble.
Presse méd. 74, 1523-1528 (1966)
315. PENA GUITIAN, J., J.M.VARELABUJAN, E.GOMEZ VIDAL: On the pathology of the immunoglobulins. A review with contribution by the absence of the beta 2 A and beta 2 M fractions.
Rev.Esp.Pediat. 19, 233-63 (1963)
316. PENNY, R.: Nodular lymphoid hyperplasia of the small intestine and hypogammaglobulinemia.
Gastroenterology 56, 982-5 (1969)
317. PERLICK, E.: On the genetics of blood coagulation disorders.
Z.Ges.Inn.Med. 22, 74-7 (1967)
318. PETERSON, R.D.A., R.A.PAGE and R.A.GOOD: Wheal and erythema allergy in patients with agammaglobulinemia.
J.Allergy 33, 406-411 (1962)
319. PICKERING, R.J., R.HONG and R.A.GOOD: Deficient complement fixation by aggregated gamma globulin from hypogammaglobulinemic patients.
Science 157, 454-5 (1967)

320. PINTERA, J.: Low concentrations of serum haptoglobin in mothers of children with haemolytic disease of the newborn. Nature (London) 208, 694-695 (1965)
321. PISCIOTTA, A.V., L.F. JERMAIN and J.E.HINZ: Chronic lymphocytic leukemia, hypogammaglobulinemia and autoimmune hemolytic anemia - an experiment of nature. Blood 15, 748-57 (1960)
322. PITTMAN, G.R., D.A.SENHAUSER and J.F.LOWNEY: Acute promyelocytic leukemia. A report of 3 autopsied cases. Amer.J.Clin.Path. 46, 216-20 (1966)
323. PHILLIPS, I.L., V.SKRODELIS and H.J.QUIGLEY jr.: Intravascular coagulation and fibrinolysis in septic abortion. Obstet.Gynec. 30, 350-61 (1967)
324. PLUM, L., K.G.JENSEN and L.PALM: Hepatolenticular degeneration. Report of a case study of the family. Ugeskr.Laeg. 129, 583-5 (1967)
325. POLLY, M.J.: Inherited C'2 deficiency in man. Lack of immunochemically detectable C'2 protein in serums from deficient individuals. Science 161, 1149-51 (1967)
326. POPIELA, T. and J.RESKO: Mild form of hemophilia A combined with hypofibrinogenemia. Przegl.Lek. 21, 631-3 (1965)

327. PRAGA, G., P.CAPETTA
and D.FORT:
Acute reversible hypofibrinogenemia
without fibrinolysis during a porta
caval shunt.
J.Cardiovasc.Surg.(Torino) 10,
71-6 (1969)
328. PURVES, R.L. and
J.D.HANSEN:
The nature of the hypoalbuminaemia
of Kwashiorkor.
S.Afri.Med.J.36, 1047-50 (1962)
329. QUAINI, P. and
C.BERTONE:
Clinico-therapeutic observations on
"return hemorrhagic syndromes" in
the acute obstetrical defibrina-
tions caused by increased fibrino-
lysis.
Minerva Ginec. 20, 957-65 (1968)
330. RAABE, F. und
E.SALOMON:
Über Faserstoffmangel im Blute bei
einem Fall von Hämophilie.
Dtsch.Arch.klin.Med. 132, 240 (1920)
331. RATNOFF, O.D. and
W.G.NEBEHAY:
Multiple coagulative defects in a
patient with the Waterhouse-Fried-
richsen syndrome.
Ann.Intern.Med. 56, 627-32 (1962)
332. RAUSEN, A.R., A.CRU-
CHAUD, W.McMILLAN and
D.GITLIN:
A study of fibrinogen turnover in
classical hemophilia and congenital
afibrinogenemia.
Blood 18, 710-716 (1961)
333. RECHNIC, J., P.TRACH-
TENBERG, J.CASPER, C.
MOROZ and A.DE VRIES:
Afibrinogenemia and thrombocyto-
penia in guinea pigs following in-
jection of Echis colorata venom.
Blood 20, 735-49 (1962)

334. J.H.RENDOK: Afibrinogenemia in pregnancy.
Illinois Med.J. 122, 251-2 (1962)
335. REVOL, L.: The great hemorrhagic constitutional hypofibrinemias. Clinical, hematological, genetic and therapeutic study.
Hemostase 2, 243-54 (1962)
336. RICHON, J., KLING and LANDES: Retroplacental hemorrhage and afibrinogenemia.
Gynec.Obstet.(Par.) 11, 397-9 (1959)
337. RINELLA, J.L.: Afibrinogenemia; etiology and management. A review of the literature.
Harper Hosp.Bull.20, 164-71 (1962)
338. RIVERA, E.S., J.R. CURZ, D.M. DE LEON et al: Severs hypoalbuminemia in the absence of a liver and kidney disease.
J.Philipp Med.Ass. 41, 396-402 (1965)
339. RIX, J.: Verlaufskontrollen bei familiär auftretender Wilsonscher Krankheit. Kayser-Fleischer-Ring, Sonnenblumenkatarakt, Glaskörperpigmentierung.
Klin.-Mbl.Augenheilk. 146, 695-708 (1965)
340. ROBIN, E.D., CH.CRUMP and R.J. WAGMAN: Low sedimentation rate, hypofibrinogenemia and restrictive pseudoobstructive pulmonary disease associated with trichinosis.
New Engl.J.Med. 262, 758-61 (1960)

341. ROCKEY, J.H., L.A.HAN-
SON, J.F.HEREMANS and
H.G.KUNKEL: Beta 2 A aglobulinemia in two
healthy men.
J.Lab.clin.Med. 63, 205-212 (1964)
342. ROCKEY, T. and
D.CRITCHON: Hypofibrinogenaemia. With spe-
cial reference to severe con-
cealed accidental haemorrhages.
S.Afr.Med.J. 35, 765-8 (1961)
343. RODRIGUEZ-ERDMAN, F.: Bleeding due to increased intra-
vascular blood coagulation.
Hemorrhagic syndromes caused by
consumption of blood-clotting
factors (consumption coagulopa-
thies).
New Eng.J.Med. 273, 1370-8 (1965)
344. ROMAGNY, G., P.JOF-
FARD and G.DORSIT: A further case of ataxia-telan-
giectasia. Predominant choreo-
athetoid syndrome. Bronche-
tasia. Progressive hypogammaglobulinemia.
Pediatrie 20, 468-72 (1965)
345. ROSEN, F.S., D.GITLIN
and C.A.JANEWAY: A lymphocytosis, agammaglobulin-
aemia, homografts, and delayed
hypersensitivity: study of a case.
Lancet II, 380-381 (1962)
346. ROSEN, F.S., S.P.GO-
TOFF, J.M.CRAIG, J.RIT-
CHIE and CH.A.JANEWAY: Further observations on the Swiss-
type of agammaglobulinemia (alym-
phocytosis). The effect of syn-
geneic bone-marrow cells.
New Engl.J.Med. 274, 18-21 (1966)

347. ROSEN, F.S., S.V. KEVY,
E. MERLER, C.A. JANEWAY
and D. GITLIN:
Recurrent bacterial infections
and dysgamma-globulinemia: defi-
ciency of 7 S gamma-globulins in
the presence of elevated 19 S
gamma-globulins. Report of two
cases.
Pediatrics 28, 182-95 (1961)
348. ROSEN, F.S. and
C.A. JANEWAY:
Diagnosis and treatment of anti-
body deficiency syndromes.
Postgrad. Med. 43, 188-94 (1968)
349. ROSENBAUM, E.H., R.A.
COHEN and H.R. GLAT-
STEIN:
Vaccination of a patient recei-
ving immunosuppressive therapy
for lymphosarcoma.
Jama 198, 737-40 (1966)
350. ROSENBERG, D.:
IgA deficiency and susceptibility
to infection.
J. Pediat. 73, 642-3 (1968)
351. ROSENKRANZ, A. and
G. WEIPPL:
Transferrin-Mangel beim Nephrose-
Syndrom im Kindesalter.
Neue öst. Z. Kinderheilk. 4, 1-8
(1959)
352. ROSNER, F. and
N.D. RITZ:
The defibrination syndrome.
Arch. intern. Med. 117, 17-24 (1966)
353. ROSS, C.M.:
The acute defibrination syndrome.
A review and report of a case
with dermatological manifestations.
Arch. Derm. (Chicago) 87, 212-8
(1963)

354. ROTHER, K., U.ROTHER,
P.VASSALLI et al: Nephrotoxic serum nephritis in
C'6-deficient rabbits.
I. Study of the second phase of
the disease.
J.Immun. 98, 965-71 (1967)
355. ROTHER, K., U.ROTHER
and F.SCHINDERA: Passive Arthus-Reaktion bei Kom-
plement-defekten Kaninchen.
Z.Immun.-Forsch. 126, 473-488
(1964)
356. ROTHER, K., U.ROTHER,
H.J.MÜLLER-EBERHARD
et al: Deficiency of the sixth component
of complement in rabbits with an
inherited complement defect.
J.exp.Med. 124, 773-85 (1966)
357. ROTHER, K. and
U.ROTHER: Studies on complement defective
rabbits.
IV. Blood clearance of intra-
venously injected S.typhi by the
reticuloendothelial system.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 119,
1055-9 (1965)
358. ROWAN, N.M. and
H.J.SUMMONS: Successful treatment of hypofi-
brinolytic hemorrhage with
aminocaproic acid.
J.Amer.Geriatr.Soc. 14, 760-1
(1966)
359. ROWELL, N.R.: Dermatological manifestations of
the immunity deficiency syndromes.
Brit.J.Derm. 80, 618-20 (1968)
360. SACREZ, R., D.WILLARD,
M.LEVY et al: Lymphocytophthisis with atypical
evolution.
Arch.Franc.Pediat. 22, 975-86
(1965)

361. SALT, H.B., O.H.WOLFF,
J.K.LLOYD, A.S.FOSBROO-
KE, A.H.CAMERON and
D.V. HUBBLE: On having no beta-lipoprotein.
A syndrome comprising alpha-beta
lipoproteinemia, acanthocytosis
and steatorrhea.
Lancet II, 325 (1960)
362. SALVIOLI jr., G.P.: On favorable course of tubercu-
losis in the agammaglobulinemic
subject. Considerations on the
nature of antitubercular immunity.
Clin.Pediat (Bologna) 46, 1047-54
(1964)
363. SANTOS, R.R.: Fibrinolysis and afibrinogenemia
in thoracic surgery.
Philipp.J.Surg. 18, 20-5 (1963)
364. SARRE, H.: Nierenkrankheiten. Physiologie,
Pathophysiologie, Klinik und
Therapie.
Thieme, Stuttgart (1958)
365. SCHEIBNER, M.: Ein Fall von erworbener Afibrino-
genämie und hämorrhagischer
Diathese bei akuter Myelose.
Wien.klin.Wschr. 72, 339-342
(1960)
366. SCHEIFFARTH, F., H.GÖTZ
und H. WARNATZ: Zur Immunologie des Antikörper-
Mangelsyndroms.
Med.Welt I, 893-896 (1960)
367. SCHENDEL, H.E., J.D.
HANSEN and J.F.BROCK: The biochemical assessment of
protein nutritional status.
1. Marginal hypoalbuminaemia.
2. Serum cholinesterase.
S.Afr.J.Lab.Clin.Med. 8, 23-5
(1962)

368. SCHEURLEN, P.G. and
D.KLAUS: Flüssigkeitshaushalt und Volumen-
regulation bei extremen Serum-
albuminmangel (Analbuminämie).
Klin.Wschr. 38, 1075-1080 (1960)
369. SCHEURLEN, P.G. und
D.KLAUS: Flüssigkeitshaushalt und Volumen-
regulation bei extremen Serum-
albuminmangel (Analbuminämie).
I. Hämodynamische Regulation.
Klin.Wschr. 38, 123-126 (1960)
370. SCHIERIG, H.: Epsilon-aminocaproic acid (epsi-
lon-ACS) inhibits fibrinolysis
and histamine liberation.
Deutsch.Gesundh. 19, 406-10 (1964)
371. SCHILD, W.: Hemorrhages in obstetrics and
gynecology due to aquired fibrino-
gen deficiency.
Münch.Med.Wschr. 106, 1840-5 (1964)
372. SCHNEIDER, C.L.: Etiology of fibrinopenia:
fibrination defibrination.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 75, 634-75 (1959)
373. SCHNEIDERBAUR, A.,
F.RETTENBACHER und
I.BERGMANN: Hypo-Gamma-Globulinämie mit Anti-
körpermangelsyndrom und perni-
ciouser Anaemie.
Wien.med.Wschr. 114, 325-329 (1964)
374. SCHUERMANN, H.: Neues aus dem Gebiet der Haut-
und Geschlechtskrankheiten für
die Praxis.
Medizinische Welt 1, 519-20 (1960)
375. SCHULTZE, H.E. and
J.E.HEREMANS: Molekular biology of human proteins.
Vol.1. Nature and metabolism of
extracellular proteins.
Elsevier, Amsterdam-London-
New York (1966)

376. SCHWARTZ, M.J.: Steatorrhea and hypoalbuminemia in cirrhosis with ascites. Amer.J.dig.Dis., N.S., 9, 128-137 (1964)
377. SCHWARTZ, J.M.: The clinical and metabolic significance of steatorrhea and hypoalbuminemia in hepatic cirrhosis studied with I-131-labeled oleic acid. Harefuah 63, 246-9 (1962)
378. SCHWENZER, A.W.: Hemorrhages due to fibrinogen deficiency in obstetrics. Dtsch.med.Wschr. 84, 2321-8 (1959)
379. SCHWERD, W. and I.SANDER: Gene defects in the haptoglobin system. Blut 15, 99-100 (1967)
380. SEDLIAK, M., D.KAHANEC and A.POCIATEK: Rol of blood coagulation disorders in hemorrhage during pregnancy. Cesk Gynek. 28, 617-21 (1963)
381. SELEFEI, I.D.: Use of epsilon-aminocaproic acid, dry plasma, fibrinogen and blood for the treatment of hypo- and afibrinogenemic hemorrhage. Akush.Ginek. (Moskva) 43, 57-60 (1967)
382. SELIGMANN, M., G.MESHA-
KA and F.DANON: Abnormalities of immunoglobulins in some primary agammaglobulinemias. Rev.Franc.Etud.Clin.Biol. 12, 604-7 (1967)

383. SELIGMANN, M., F.DANON,
D.HUREZ, E.MIHAIESCO and
J.L.PREUD'HOMME: Alpha-Chain Disease: a new
immunoglobulin abnormality.
Science 162, 1396-1397 (1968)
384. SELIGSOHN, U., H.WE-
BER and C.YORAN;
et al: Microangiopathic hemolytic anemia
and defibrination syndrome in
metastatic carcinoma of the sto-
mach.
Israel J.Med.Sci. 4, 69-75 (1968)
385. SHARP, H.L., R.A.BRID-
GES, W.KRIVIT et al: Cirrhosis associated with alpha-1-
antitrypsin deficiency: a pre-
viously unrecognized inherited
disorder.
J.Lab.Clin.Med. 73, 934-9 (1969)
386. SHETLAR, M.R., R.W.
PAYNE, G.STIDWORTHY
and D.MOCK: Absence of serum albumin
associated with rheumatoid arthri-
tis.
Ann.Intern.Med. 51, 1379-1395
(1959)
387. SIGSTAD, H. and
J.LAMVIK: Hemorrhagic diathesis, fibrinoly-
sis and fibrinogenopenia in
prostatic cancer. Report of a case.
Acta Med.Scand. 173, 215-22 (1963)
388. SILVERSTEIN, A.M.: Essential hypocomplementemia:
report of a case.
Blood 16, 1338-41 (1960)
389. SOMA, H., S.NAKAI
and T.AOKI: Habitual stillbirth and
fibrinolysis.
J.Jap.Obstet.Gynec.Soc. 17, 235-9
(1965)

390. SONNET, J., P.BRISBOIS
and G.GILLANT: Familial hypogammaglobulinemia
and cirrhosis in a Bantu adolescent.
Rev.Int.Hepat. 13, 37-50 (1963)
391. SOSNOWSKI, W.: Secondary hypogamma-globulinemia
in the course of recurrent staphy-
lococcal pneumonia.
Gruzlica 36, 379-84 (1968)
392. SOUTH, M.A., M.D.COP-
PER, F.A.WOLLHEIM
et al: The IgA system. The clinical sig-
nificance of IgA deficiency: stu-
dies in patients with agamma-
globulinemia and ataxia-
telangiectasia.
Amer.J.Med. 44, 168-78 (1968)
393. SPEIRS, C.F., S.SEL-
WYN and D.N.NICHOLSON: Hypogammaglobulinaemia presenting
as pseudomonas septicaemia.
Lancet 2, 710-2 (1963)
394. SPEISER, P. und
D.MICKERTS: Das erbliche Serummerkmalsystem
Gm. Theorie, Methodik, Auswahl
der Reagenzien, Frequenz von Gm
(a+) bei Erwachsenen, Kindern und
Fällen von Hypogammaglobulinämien.
Wien.Z.inn.Med. 43, 261-272 (1962)
395. STAMM, H.: On pathological activation of
blood fibrinolysis in man.
Geburtsh.Frauenheilk. 24,
1034-53 (1964)
396. STAMPFLI, K., M.KAISER
and S.BARANDUN: On the therapeutic use of gamma-
globulins in bacterial infections.
Bibl.Haemat. 12, 260-9 (1961)

397. STECHER, V.J.: Studies on chemotaxis. XII. Generation of chemotactic activity for polymorphonuclear leucocytes in sera with complement deficiencies. Immunology 16, 231-9 (1969)
398. STEFAN, H., L.CHROBAK, V.NERAD and J.GROH: Hypofibrinogenemia and fibrinolysis as a cause of hemorrhage in prostata carcinoma. Z.Urol. 52, 735-43 (1959)
399. STEFANINI, M. and W.DAMESHEK: The hemorrhagic disorders. A clinical and therapeutic approach. 2nd edition. Grune+Stratton New-York-London (1962)
400. STEFANINI, M., J.T. GIAMMALVO and M.KARACA: Demonstration of two additional mechanisms in the pathogenesis of the syndrome of acquired fibrinogenopenia. Amer.J.Med.Sci. 246, 58-68 (1963)
401. STEFANINI, M., R.A. TURPINI and A.Q.ARCE: Inhibitors of tissue thromboplastin in the clinical and experimental defibrination syndrome. Amer.J.Med.Sci. 244, 459-65 (1962)
402. STEFANINI, M. and R.A.TURPINI: Fibrinogenopenic accident of pregnancy and delivery: a syndrome with multiple etiological mechanisms. Ann.N.Y.Acad.Sci. 75, 601-25 (1959)

403. STEICHELE, D.F.: Defective structure of the thrombus and inhibition of thrombus formation in defibrination hemorrhages caused by non-clottable fibrinogen derivatives. Thromb.Diath.Haemorrh. 17, 543-51 (1967)
404. STEICHELE, D.F.: The potentiation of blood coagulation defects by fibrin breakdown products in the obstetric consumption coagulopathies. Gynaecologia (Basel) 166, 7-9 (1968)
405. STEINBUCH, M., M.QUENTIN and L.PEJAUDIER: Specific technique for the isolation of human alpha-2 macroglobulin. Nature 205, 1227-1228 (1965)
406. STEINFELD, J.L., T.WALDMANN and C.S.DELEA: Metabolism of infused serum albumin in the hypoproteinemia of gastrointestinal protein loss and in analbuminemia. Trans.Ass.Amer.Physicians 74, 180-94 (1961)
407. STEKEL, A., C.LARRAIN, J.VILDOSOLA et al: Necrotic purpura (purpura fulminans) associated with hypofibrinogenemia in a infant. Sangre (Barc.) 10, 261-8 (1965)
408. STERNLIEB, I.: The Kayser-Fleischer ring. Med.Radiogr.Photogr. 42, 14-5 (1966)

409. STOCKER, F., P. AMMANN
and E. ROSSI: Selective gamma-A-globulin deficiency, with dominant autosomal inheritance in a Swiss family. Arch. Dis. Child. 43, 585-8 (1968)
410. STOELINGA, G.B.: Disimmunoglobulinemia of type 5. Antibody deficiency syndrome with lack of IgM. Maandschr. Kindergeneesk. 35, 152-62 (1967)
411. STOELINGA, G.B., P.J.
VAN MUNSTER and
J.P. SLOOFF: Auto-immunity against IgG. Study of a girl who had undue susceptibility to infection and an IgM-IgG euglobulin complex in her serum. Pediat. Res. 3, 233-43 (1969)
412. STOLLERMAN, G.H., H. AL-
BERTI and J.A. PLEMMONS: Opsonization of group A streptococci by complement deficient blood from a patient with hereditary angioneurotic edema. J. Immun. 99, 92-7 (1967)
413. STRIJTHEM, N., R. LA-
GIER and C.A. BOUVIER: Bone manifestations of congenital afibrinogenemia. Anatomico - radiologic study of a case. Presse Med. 75, 1013-8 (1967)
414. STROHMEYER, G., K. HAVE-
MAN, F. PETERSEN und
H.H. HOPPE: Antikörpermangelssyndrom mit exudativer Enteropathie und irregulären erythrocytären Antikörpern. Schweiz. med. Wschr. 96, 590-597 (1966)

415. STÜTTGEN, G.: Immunbiologische Grundlagen allergischer Dermatosen.
Münch.med.Wschr. II 1565-1572 (1967)
416. SWAN, A., G.T.ALLEN and N.C.TANNER: Hypoalbuminaemia in peptic ulcer. Gastroenterologie (Basel) 99, 225-229 (1963)
417. SWIFT, P.N.: Hypogammaglobulinaemia, steatorrhoea and megaloblastic anaemia. Response to gluten-free-diet and folic acid.
Postgrad.Med.J. 38, 633-9 (1962)
418. TAKAHASHI, A.: Studies of hypoproteinemia in cancer. Experimental studies on the mechanism of hypoalbuminemia in tumor-bearing rats.
Sapporo Med.J. 33, 97-120 (1968)
419. TANIGUCHI, K., A. MASA-KI, H.HARADA et al: Case of Swiss-type hypogammaglobulinemia.
Acta Paediat.Jap. 71, 782-90 (1967)
420. TARKOFF, M.P., F.KUEPERS and W.F.MILLER: Pulmonary emphysema and alpha-1-antitrypsin deficiency.
Amer.J.Med. 45, 220-8 (1968)
421. TAYLOR, F.B. and M.B.ZUCKER: Prolonged clot lysis time and absence of platelet gamma-M-globulin in patients with thrombastenia.
Nature (London) 221, 99 (1969)

422. THATCHER, L.G., D.V.
CLATANOFF and
E.R.STIEHM: Splenic hemangioma with thrombo-
cytopenia and afibrinogenemia.
J.Pediat. 73, 345-54
423. THOMPSON, W.L. and
R.H.GADSDEN: Prolonged bleeding times and
hypofibrinogenemia in dogs after
infusion of hydroxyethyl starch
and dextran.
Transfusion (Philad.) 5, 440-446
(1965)
424. THOMPSON, E.N. and
R.S.JOHNSON: A case of primary idiopathic
hypogammaglobulinaemia associated
with haemolytic anaemia.
Postgrad.Med.J. 38, 292-5 (1962)
425. THOMSON, A.F., C.A.
BARDECI and S.KATZ: Hepato-lenticular degeneration.
Arch.Fund.Roux Ocefa 1, 273-82
(1967)
426. TOSI, P., L.CALABRESE
and L.DE MAGISTRIS: Antibody deficiency syndromes:
anatomo-clinical definition. Presen-
tation of a case of acquired primary
"typical" hypogammaglobulinemia.
Arch.De.Vecchi.Anat.Pat. 50,
325-52 (1967)
427. TRINKNER, R.L. and
H.A.PERKINS: Severe acute fibrinogenopenia
apparently caused by reaction to
drugs.
Jame 189, 158-60 (1964)
428. TURNER, P., G.S.C.
SOWRY and
P.M.O'DONNELL: Hypoalbuminaemia due to protein
loss from gastric carcinoma.
Gut 4, 155-157 (1963)

429. UDRIS, O.In.: A case of chronic lymphadenosis with marked hypogammaglobulinemia. Ter.Ark. 35, 114-5 (1963)
430. ULTMANN, J.E., W.FISH, E.OSSERMAN and A.GELLHORN: The clinical implications of hypogammaglobulinemia in patients with chronic lymphocytic leukemia and lymphocytic lymphosarcoma. Ann.intern.Med. 51, 501-516 (1959)
431. ULTMANN, J.E.: Generalized vaccinia in a patient with chronic lymphocytic leukemia and hypogammaglobulinemia. Ann.intern.Med. 61, 728-732 (1964)
432. UNGLAUB, I., I.IMRE und H.NOWY: "Erworbenes" Antikörpermangel-syndrom. Münch.med.Wschr. 107, 1437-1440 (1965)
433. USZYNSKI, M.: A case of hypogammaglobulinemia and secondary infantilism in a patient with chronic infection with *Lamblia intestinalis*. Wlad Parazyt 8, 469-73 (1962)
434. VAUGHAN, J.H., R.F. JACOX and B.A.GRAY: Light and heavy chain components of gamma globulins in urines of normal persons and patients with agammaglobulinemia. J.Clin.Invest. 46, 266-79 (1967)
435. VELDE, te K., J.HUBER and L.B. van der SLIK-KE: Primary acquired hypogammaglobulinemia, myasthenia and thymoma. Ann.intern.Med. 65, 554-559 (1966)

436. VERHAART, W.J.: Polio-encephalopathy or masked encephalitis in familial hypogammaglobulinaemia. *J.Neuropath.Exp.Neurol.* 20, 380-5 (1961)
437. VESLOT, J., C.NEZELOF et P.VILLEMIN: Bécégite mortelle, agammaglobulinémie, alymphoplasmocytose et hypoplasie thymique. A propos d'une observation. *Arch.franc.Pédiat.* 23, 1113-1134 (1966)
438. VRIES, de A., M.DJAL-DETTI, I.COHEN et al: Coagulation disturbance induced by *Echis colorata* venom in vivo. *Thromb.Diath.Haemorrh.* 21, Suppl.21, 565 (1966)
439. WACKSMAN, S.J., H.C.FLESSA, H.I.GLUECK et al: Coagulation defects and giant cavernous hemangioma. A case study in infancy. *Amer.J.Dis.Child.* 111, 71-4 (1966)
440. WALDMANN, T.A., R.S.GORDON jr. and W.ROSSE: Studies on the metabolism of the serum proteins and lipids in a patient with analbuminemia. *Amer.J.Med.* 37, 960-8 (1964)
441. WALDMANN, T.A. and P.J.SCHWAB: IgG (7 S gamma globulin) metabolism in hypogammaglobulinemia: studies in patients with defective gamma globulin synthesis, gastrointestinal protein loss, or both. *J.clin.Invest.* 44, 1523-1533 (1965)

442. WALSHE, J.W. and J.N.CUMINGS: Wilson's disease. Some current concepts.
Blackwell Sci.Publ., Oxford 1961
443. WALSHE, J.M.: Wilson's disease.
Biochem.J. 111, 8P-9P (1969)
444. WALTHER, H.: A case contribution on acquired fibrinogenopenia.
Z.Ges.Inn.Med. 14, 1007-9 (1959)
445. WAREMBOURG, H., M.GOU-DEMAND, G.NIQUET and G.DUCLOUX: Rheumatoid purpura with hypogammaglobulinemia.
Lille Med. 8, 457-60 (1963)
446. WEINSTOCK, I. and S.L.LEE: Hypogammaglobulinemia in systemic lupus erythematosus: report of a case in a nine-year-old child.
Ama.J.Dis.Child. 99, 242-7 (1960)
447. WERDER, E.: Kongenitale Afibrinogenämie.
Helv.paediat.Acta 18, 208-229 (1963)
448. WEST, C.D.: IgA deficiency and susceptibility to infection.
J.Pediat. 73, 644-5 (1968)
449. WEST, C.D., N.H.HOLLAND, J.M.McCONVILLE and A.J.McADAMS: Immunosuppressive therapie in persistent hypocomplementemic glomerulonephritis and in Lupus nephritis.
J.Pediat. (St.Louis) 67, 1113-1122 (1965)

450. WEST, C.D., A.J.McADAMS,
J.M.McCONVILLE, N.C.DA-
VIS and N.H.HOLLAND: Hypocomplementemic and normocom-
plementemic persistent (chronic)
glomerulonephritis, clinical and
pathologic characteristics.
J.Pediat. (St.Louis) 67, 1089-1112
(1965)
451. WEST, C.D., S.WINTER,
J.FORRISTAL, J.M.McCON-
VILLE and N.C.DAVIS: Evidence for in vivo breakdown
of beta_{1c}-globulin in hypocomple-
mentemic glomerulonephritis.
J.clin.Invest. 46, 539-548 (1967)
452. WETTERFORS, J., S.O.
LILJEDAHN, L.O.PLANTIN
et al: Hypoalbuminaemia in ulcerative
colitis and certain forms of
enteritis. Clinical and patho-
physiological aspects.
Acta Med.Scand. 174, 529-49 (1963)
453. WHITE, C.M.: Vaccinia gangrenosa due to hypo-
gammaglobulinaemia.
Lancet I, 969-971 (1963)
454. WIEDERMANN, D., Z.BRA-
DA, Zd.CHURY and
A.KUBIKOVA: Immuno- und Stärkegel-Elektro-
phorese sowie Säulenchromatogra-
phie der Serumproteine bei einem
Fall von Kälteagglutinin-krankheit
mit sogenannter Ahaptoglobulinämie.
Schweiz.med.Wschr. 93, 1415-1419
(1963)
455. WIERSBITZKY, S. and
E.TÜRK: Immunoglobulin in serum and
tracheobronchial secretion in in-
fants and small childrens with
recurrent bronchopulmonary
diseases.
Z.Kinderheilk. 104, 1-12 (1968)

456. WILKINSON, P., R.JEREMY,
F.P.BROOKS and
J.L.HOLLANDER: The mechanism of hypoalbuminemia
in rheumatoid arthritis.
Ann.intern.Med. 63, 109-114 (1965)
457. WILLE, P.: The septic shock with afibrino-
genemia in pregnancy and its re-
lation with Sanarelli-Shwartzman
phenomenon.
Zbl.Gynaek. 90, 379-84 (1968)
458. WILLEMIN-CLOG, L.,
G.MENUT, E.J.RAUNAUD
et al: Post scarlet fever fulminant pur-
pura with afibrinogenemia and
multiple thromboses.
Arch.Franc.Pediat. 22, 891-2 (1965)
459. WILLENBOCKEL, U.: Transitorisch-protrahiertes Anti-
körpermangelsyndrom bei zwei-
eigenen Zwillingen.
Z.Kinderheilk. 84, 477-483 (1960)
460. WILLIAMS, O.K., F.W.
VAN BUSKIRK, S.BURNS
et al: Giant hemangioendothelioma with
thrombocytopenia and hypo-
fibrinogenemia.
Amer.J.Roentgen 106, 204-7 (1969)
461. WILSON, J.D., G.R.ON-
STAD, R.C.WILLIAMS jr.
et al: Selective immunglobulin a defi-
ciency in two patients with
alcoholic cirrhosis.
Gastroenterology 54, 253-9 (1968)
462. WOCHNER, R.D., G.DREWS,
W.STROBER and
T.A.WALDMANN: Accelerated breakdown of immuno-
globulin G (IgG) in myotonic
dystrophy: a hereditary error of
immunoglobulin catabolism.
J.clin.Endocr. 45, 321-329 (1966)

463. WOLDOW, M.P. and
P.C.FREI: Ten cases of primary antibody
deficiency syndrome in adults.
Clinical and serological studies.
Helv.Med.Acta 34, 428-42 (1969)
464. WOLF, J.K.: Primary acquired agammaglobulin-
emia, with a family history of
collagen disease and hematologic
disorders.
New Engl.J.Med. 266, 473-480
(1962)
465. WOOD, C.B.S.: Acquired hypogammaglobulinaemia
complicated by reticulosarcoma.
Proc.roy.Soc.Med. (Lond.)
1103-1105 (1963)
466. WUHRMANN, F. und
H.H.MÄRKI: Dysproteinämien und Paraprotein-
ämien.
Benno Schwabe & Co., Basel/Stutt-
gart 1963 S.642-646
467. WUHRMANN, F. und
CH.WUNDERLY: Neuere klinische Untersuchungen
über die Proteinurie.
Bull. Schweiz.Akad.med.Wiss. 6,
254 (1950)
468. WYERS, P.J.: Some aspects of the metabolism
of albumin in hypalbuminemas.
Maandschr.Kindergeneesk. 29,
200-5 (1961)
469. YANEF, I.: Hypogammaglobulinémie familiale
et plus spécialement gamma M-
hypoglobulinémie.
Praxis (Bern) 55, 759-764 (1966)

470. YOSHITOMI, Y.: Symposium on hypoproteinemia.
(2). Some aspects on hypoalbuminemia with special reference to subfractions of serum albumin.
J.Jap.Soc.Intern.Med. 56, 1241-5
(1967)
471. ZAK, J. and A.GOOD: Immunochemical studies of human serum gamma globulin.
J.clin.Invest. 38, 579-579 (1959)
472. ZAUMSEIL, I.: A-Gamma-Globulinämie als Ursache für Lungenkrankheiten.
Z.Tuberk. 120, 194-198 (1963)
473. ZAWADZKI, Z.A. and G.A.EDWARDS: Dysimmunoglobulinemia in the absence of clinical features of multiple myeloma and macroglobulinemia.
Amer.J.Med. 42, 67-88 (1967)
474. ZERVOS, N., J.VLACHOS, T.KARPATIOS et al: Giant hemangioma of the spleen with thrombocytopenia and fibrinogen deficiency.
Acta paediat.Scand.Suppl.172, 206-9 (1967)
475. ZGLICZYNSKI, S.: A thrombocytemia and hypofibrinogenemia during the course of acute miliary tuberculosis.
Pol.Tyg.Lek. 15, 1034-7 (1960)
476. ZOLLINGER, W. and W.H.HITZIG: Acquired hypofibrinogenemia in paraleukoblastic leukemia with cold agglutination in childhood.
Schweiz.med.Wschr.89, 1032-4
(1959)

477. ZWINGER, A.:

Coagulopathy on the basis of
hypofibrinogenemia in missed
abortion.

Zbl.Gynaek. 83, 301-5 (1961)

Herrn Prof. Dr. F. Scheiffarth möchte ich für die freundliche Übernahme des Referats und die Überlassung des Themas herzlich danken.

Ein besonderes Anliegen ist es mir, Frau Priv.-Doz. Dr. H. Götz, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand, meinen Dank auszusprechen.

L e b e n s l a u f

Ich, Regina-Virginija, Tochter des Polsterers Adolf Kumpfert und seiner Frau Anna, geb. Grigas, bin als viertes Kind am 14. Oktober 1937 in Kaunas/Litauen geboren.

1941 emigrierten meine Eltern nach Deutschland, wo ich 1945 in Braunschweig eingeschult wurde. In Augustdorf (Detmold) beendigte ich die Volksschule und trat anschließend 1953 in die Obertertia des Priv. Litauischen Gymnasiums in Diepholz ein, das später nach Hüttenfeld, Schloß Rennhof, übersiedelte. Dort legte ich 1958 extern die Reifeprüfung ab.

Im Sommer 1962 Beginn des Medizinstudiums in Erlangen und Beendigung mit dem Staatsexamen 1969.

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistentin auf der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Haßfurt tätig.


AUS 2 SCHRITTE VON DER UMI ENTFERNT
DRUCKEREI · BUCHBINDEEI · VERLAG
WIENAND
KÖLN-LINDENTHAL-WEYERTAL 5074430 31